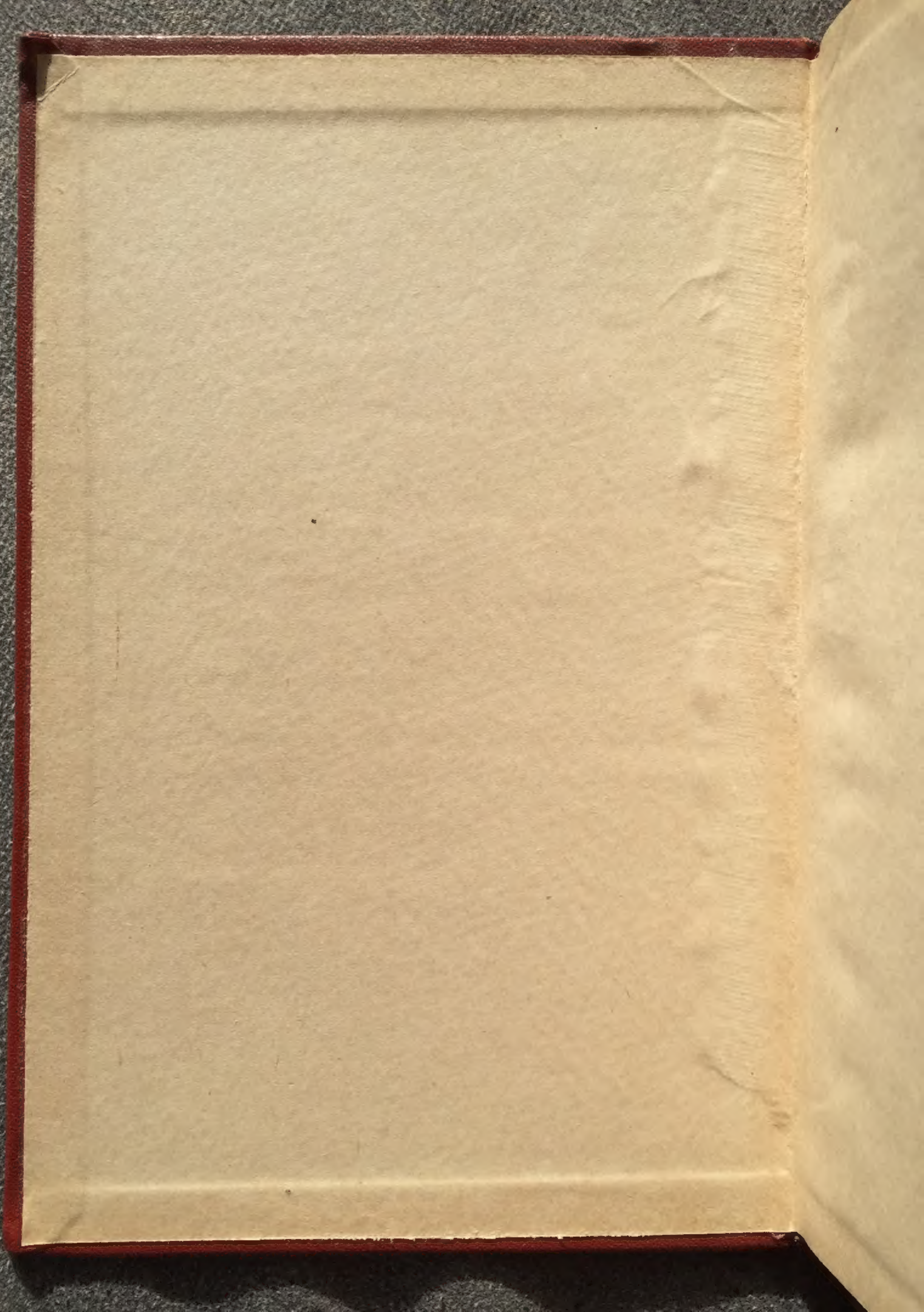


ФАРМАКОЛОГИЯ  
НОВЫХ  
СЕДАТИВНЫХ  
СРЕДСТВ  
И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

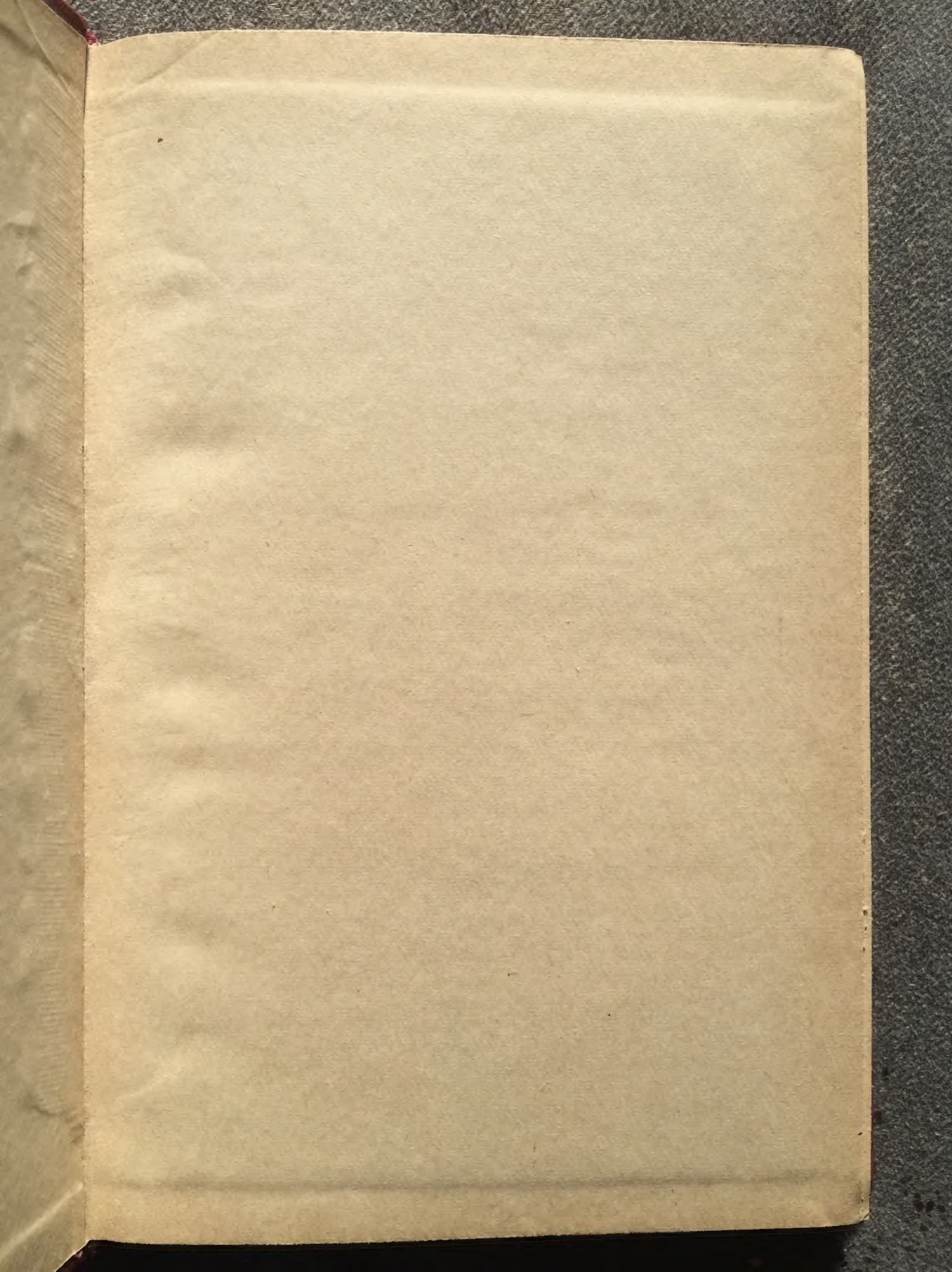
---

Медгиз. 1962











ФА  
НОВ

И

де

ГОСУДАРСТВЕНН

Л



---

# ФАРМАКОЛОГИЯ НОВЫХ СЕДАТИВНЫХ СРЕДСТВ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Сборник работ под редакцией  
действительного члена АМН СССР  
профессора С. В. АНИЧКОВА



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ  
МЕДГИЗ  
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ • 1962



ИЗДАНИЕ КНИГИ  
ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ  
РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ  
АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР.

Сборник составлен на основе докладов первой научной конференции по фармакологии и клиническому применению транквилизаторов, которая состоялась в г. Ленинграде в 1960 г.

Книга содержит экспериментальные обоснования и клиническое применение центральных холинолитиков, которые в настоящее время широко входят в медицинскую практику. В книге дается фармакологическая характеристика и первый опыт применения в клинике новых, оригинальных отечественных соединений центрального нейротропного действия — антифеннов.

Отзывы о книге направлять по адресу:  
Ленинград, Д-88, Невский пр., 28,  
Ленмедгиз.

Транкви-  
с преиму-  
ность, яв-  
фармакол-  
в лечебну-  
изменило  
гоприятны-  
рые до по-  
нию.

Практи-  
областью  
ставляет х-  
применяет-  
скими вещ-  
ние транкви-  
них болезн-  
нейрогенны-  
болезни в

Несомне-  
чении эндо-  
Словом во  
зультатом  
системы (пр-  
ших ее разд-  
казано.

Примене-  
успокаиваю-  
ность вытек-  
применение  
высших отд-  
сах, происхо-  
принципе ле-  
вающего но-  
ных органов



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие (действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков) . . . . .	3
<b>ЧАСТЬ ПЕРВАЯ</b>	
<b>Центральные холинолитики в эксперименте и клинике</b>	
<i>Глава I. Центральные холинолитики и их применение в психиатрии и клинике внутренних заболеваний</i> . . . . .	5
Холинолитики центрального действия и возможности их клинического применения. — С. В. Аничков и П. П. Денисенко . . . . .	—
О некоторых функциональных изменениях в центральной нервной системе, возникающих под влиянием холинолитических средств. — П. П. Денисенко . . . . .	16
Сравнительная характеристика центрального холинолитического действия амизила и его тиаоаналога. — А. М. Кац . . . . .	28
Электрофизиологический анализ механизма центрального действия эфиров бензиловой кислоты и производных фенотиазина. — Р. Ю. Ильенков . . . . .	32
Изменение спектра реактивных потенциалов головного мозга у детей при действии веществ, блокирующих адрено- и холинореактивные системы центральных синапсов мозгового ствола. — Ю. М. Пратуевич и Ф. Ф. Маломуж . . . . .	40
Опыт применения мидифацила (метилдифацила) и метамизила (метилдизила) в психиатрической практике. — О. М. Туркевич, Е. Н. Куцуруба и М. С. Зеленская . . . . .	47
Материалы к применению препарата метамизила (метилдизила, ИЭМ-275) в психиатрической клинике. — Ф. И. Случевский . . . . .	56
Опыт применения метамизила (метилдизила) как седативного средства при инволюционных и сосудистых психозах. — О. М. Туркевич, С. И. Данилюк, М. Л. Шехтман, М. С. Зеленская, Е. И. Липская и Д. И. Клизман . . . . .	60
О лечебном действии спазмолитина (дифацила) при маниакально-депрессивном психозе и шизофрении. — О. М. Туркевич, Е. Н. Куцуруба, О. Т. Писанец, С. Н. Зеленский и Л. С. Ушеренко . . . . .	68
К механизму центрального и периферического действия метамизила и метилдифацила на функции желудочно-кишечного тракта. — М. Н. Махсумов . . . . .	75
Опыт применения метамизила при язвенной болезни. — М. Г. Малкина, А. М. Розовский . . . . .	80
Лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки метилдизилом и метилдифацилом. — Ц. Г. Масевич и М. Н. Махсумов . . . . .	84



<b>Глава II. Применение центральных холинолитиков в анестезиологии</b>	87
Экспериментальные обоснования применения центральных холинолитиков в хирургии. — <i>П. П. Денисенко</i>	—
Влияние центральных холинолитиков на снотворный эффект барбамила и хлоралгидрата у мышей. — <i>В. Б. Исаченко</i>	94
Изменения основного обмена и дыхания у людей при включении в премедикацию центральных холинолитиков. — <i>П. П. Денисенко, М. С. Чернин, Я. А. Рудаев</i>	98
Результаты клинического испытания метамизила (метилдиазила) в анестезиологии. — <i>М. О. Стернин</i>	102
Некоторые данные о применении центрального холинолитика метамизила (метилдиазила) в анестезиологической практике при операциях на костях и суставах. — <i>А. М. Бакман</i>	105
Центральные холинолитики как одно из средств предупреждения отека мозга. — <i>П. П. Денисенко</i>	107
Применение центрального холинолитика метамизила в анестезиологии. — <i>Э. Д. Костин</i>	116
Опыт использования метамизила (метилдиазила) в анестезиологической практике. — <i>Е. И. Вольперт, А. И. Селивра</i>	118
Применение метамизила (метилдиазила) в составе премедикации при интубационном наркозе. — <i>Г. А. Ливанов</i>	123
<b>Глава III. Влияние центральных холинолитиков на нейро-эндокринную систему</b>	129
Влияние центральных холинолитиков на гипофизарно-адреналовую систему. — <i>А. Н. Поскаленко</i>	—
Действие центральных холинолитиков на адреналовую секрецию надпочечников. — <i>Е. И. Малыгина</i>	134
Влияние гексония, дифацила и пентафена на антидиуретическую функцию нейрогипофиза. — <i>М. А. Игнатьева</i>	139
Влияние дифацила на тиреотропную функцию гипофиза. — <i>Т. Н. Томилина</i>	142
Угнетающее действие центральных холинолитиков на половые рефлексы. — <i>П. П. Денисенко</i>	144

## ЧАСТЬ ВТОРАЯ

### Антифеин и его производные в эксперименте и клинике

Антифеины как новая группа центральных нейротропных средств. — <i>С. В. Аничков, Ю. С. Бородкин</i>	149
Связь между структурой и действием в ряду моноциклических аналогов кофеина и теофиллина. — <i>С. В. Аничков, Н. В. Хромов-Борисов, Ю. С. Бородкин, Н. Б. Виноградова</i>	151
<b>Глава I. Фармакология антифеина и его производных</b>	156
Влияние антифеина и его производных на условно-рефлекторную деятельность белых мышей и крыс. — <i>Ю. С. Бородкин</i>	—
Влияние антифеина на слюнные и ситуационные условные рефлексы собак. — <i>В. Д. Волкова и Н. Н. Кудрявцева</i>	159
Влияние антифеина и его производных на биоэлектрическую активность различных образований головного мозга. — <i>Ю. С. Бородкин</i>	165
Влияние антифеина и его производных на силу и длительность действия снотворных, наркотических, анальгезирующих средств и некоторых аналептиков. — <i>Ю. С. Бородкин</i>	169
	227



Влияние алкилпроизводных диамидов имидазолдикарбоновых кислот на адренотропную функцию гипофиза. — В. Е. Рыженков	175
Влияние некоторых центральных нейротропных средств и производных диамидов имидазолдикарбоновых кислот на моторную деятельность желудка вне пищеварения. — Л. Л. Гречишкин	185
Влияние антифеина и его производных на центры кишечного сокоотделения. — Ю. С. Бородин	191
Влияние антифеина и его производных на восходящую часть ретикулярной формации и их взаимоотношение с аминами. — Ю. С. Бородин	193
Влияние антифеина на дыхательную и сердечно-сосудистую системы — Ю. С. Бородин, Цинь Бо-и	198
Влияние этилнорантифеина на сердечно-сосудистую систему. — М. А. Игнатьева	201
Глава II. Клиническое применение антифеина и его производных	204
Опыт применения препаратов группы антифеина в анестезиологии. — М. О. Стернин, Г. В. Нилушкова и А. Т. Пулатов	—
Применение антифеинов в анестезиологии. — Э. Д. Костин	207
Опыт применения препарата антифеина в психиатрической клинике. — С. С. Мнухин и Ф. И. Случевский	210
Применение антифеинов при психических заболеваниях как седативных средств и средств, потенцирующих действие снотворных при лечении сном. — Л. Ф. Акаловская, О. М. Туркевич, С. Н. Зелинский и Е. Н. Куцуруба	213
Литература	218

Под редакцией  
СЕРГЕЯ ВИКТОРОВИЧА АНИЧКОВА

Фармакология новых седативных средств  
и их клиническое применение

Редактор В. М. ВИНОГРАДОВ

Переплет художника М. Н. Свиной

Техн. редактор Г. А. Хараш.

Корректор Б. Ф. Янус

Сдано в набор 9/XI 1961 г. Подписано к печати 3/II 1962 г. Формат бум. 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub> д. л.  
Бум. л. 7,13. Печ. л. 14,25. Уч.-изд. л. 15,91. Заказ 837. Тираж 8000 М31059. ЛН-79.  
Цена 1 руб.

Ленинградское отделение Медгиза. Ленинград, Невский пр., 28.  
Ленинградский Совет народного хозяйства. Управление полиграфической промышленности. Типография № 1 «Печатный Двор» им. А. М. Горького. Ленинград, Гатчинская, 26.



### Замеченные опечатки

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать	По чьей вине
151	15 сверху	подавляют биопотенциалы	подавляют медленные биопотенциалы	Автора
168	4 сверху	подавлением	появлением	Корректора
179	Рис. 2, подпись.	70 опытов	7 опытов	"
183	8 снизу	на эндогенный АКТГ.	на АКТГ.	Автора

Зак. 837. п/р. С. В. Аничкова.



## ПРЕДИСЛОВИЕ

Транквилизаторы, так называемые успокаивающие вещества с преимущественным действием на высшую нервную деятельность, являются одним из больших достижений современной фармакологии. Введение новых эффективных транквилизаторов в лечебную практику психиатрических клиник коренным образом изменило обстановку беспокойных отделений и обеспечило благоприятный прогноз при таких психических заболеваниях, которые до последнего времени считались не поддающимися лечению.

Практическое значение транквилизаторов не ограничивается областью психиатрии. Большое поле для их применения представляет хирургическая анестезиология. Так, в настоящее время применяется комбинирование транквилизаторов с наркотическими веществами и применение их перед наркозом. Применение транквилизаторов распространилось и на клинику внутренних болезней. Особенно оно перспективно при так называемых нейрогенных заболеваниях, как например при гипертонической болезни в первых ее стадиях и при язвенной болезни.

Несомненное будущее принадлежит транквилизаторам в лечении эндокринных расстройств нейрогенного происхождения. Словом во всех тех случаях, когда заболевание является результатом нарушений регулирующей роли центральной нервной системы (причина которых лежит в расстройстве функций высших ее разделов) применение транквилизаторов безусловно показано.

Применение успокаивающих средств и прежде всего средств успокаивающих и нормализующих высшую нервную деятельность вытекает из главных положений павловского учения. Это применение основано на представлении о главенствующей роли высших отделов центральной нервной системы во всех процессах, происходящих в организме. Оно основано на павловском принципе лечебного покоя как главного фактора, восстанавливающего нормальную функцию нервной системы и исполнительных органов.



Отдел фармакологии ИЭМ АМН СССР посвящает главные свои усилия фармакологии нейротропных средств, большое внимание уделяет изучению и изысканию транквилизаторов.

Фармакология транквилизаторов изучается нами на животных с применением соответствующих экспериментальных методов: метода условных рефлексов, электроэнцефалографии, регистрации ориентировочных рефлексов и безусловных вегетативных рефлексов и с помощью других методик. Однако оценка лечебного действия транквилизаторов, как направленного на нормализацию психической деятельности человека, невозможна без клинического их изучения. Поэтому изучение и испытание эффективных транквилизаторов ведется нашим отделом в дружеском контакте с клиницистами.

Результаты творческого содружества фармакологов и клиницистов обсуждаются на совместных конференциях. Первая подобная конференция, посвященная транквилизаторам, состоялась в ИЭМ АМН СССР с 29 сентября по 1 октября 1960 г. Работы, представленные на конференцию отделом фармакологии ИЭМ и клиниками, работающими совместно с нами, составили основное содержание настоящего сборника.

Весь сборник посвящен фармакологии и клиническому применению транквилизаторов и состоит из двух разделов. Первый раздел посвящен фармакологии и клиническому применению так называемых центральных холинолитиков, т. е. веществ, действие которых на центральную нервную систему объясняется блокированием центральных холинергических синапсов. Выделение этих веществ в особую группу было предложено отделом, и их фармакология была предметом ряда наших работ за последние годы.

Второй раздел посвящен фармакологии антифеинов, новых оригинальных нейротропных веществ, обладающих своеобразным центральным действием, которые были синтезированы химиками отдела под руководством чл.-корр. АМН СССР проф. Н. В. Хромова-Борисова.

Действ. чл. АМН СССР проф. С. В. Аничков



ЧАСТЬ ПЕРВАЯ  
**ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ  
И КЛИНИКЕ**

---

*Глава I*

**ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ  
В ПСИХИАТРИИ, КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**ХОЛИНОЛИТИКИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ  
И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

*С. В. Аничков и П. П. Денисенко*

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

Детальное изучение центрального действия холинолитических препаратов привело к мысли о целесообразности выделения из обширного ряда холинолитиков особой группы веществ, обладающих преимущественно центральными холинолитическими свойствами [7, 55, 57].

К этой группе следует отнести целый ряд холинолитических средств, синтезированных и предложенных в качестве заменителей атропина, но, как это было установлено впоследствии, обладающих по сравнению с ним более выраженным центральным и более слабым периферическим холинолитическим действием.

Типичным представителем подобного рода веществ является спазмолитин (дифацил, тразентин), с изучения которого собственно и начались работы по фармакологии центральных холинолитиков. К этой же группе веществ следует отнести некоторые холинолитики, как, например, пентафен (парпанит), тропацин, предложенные в качестве антипаркинсонических средств. Наконец, в последнее время ряд препаратов, которым несомненно присущи характерные свойства центральных холинолитиков, были предложены и успешно применены в качестве транквилизаторов (амизил, синоним бенактизин, и его производные).

Большинство центральных холинолитиков представляют собой сложные эфиры ароматических кислот и аминоспиртов,

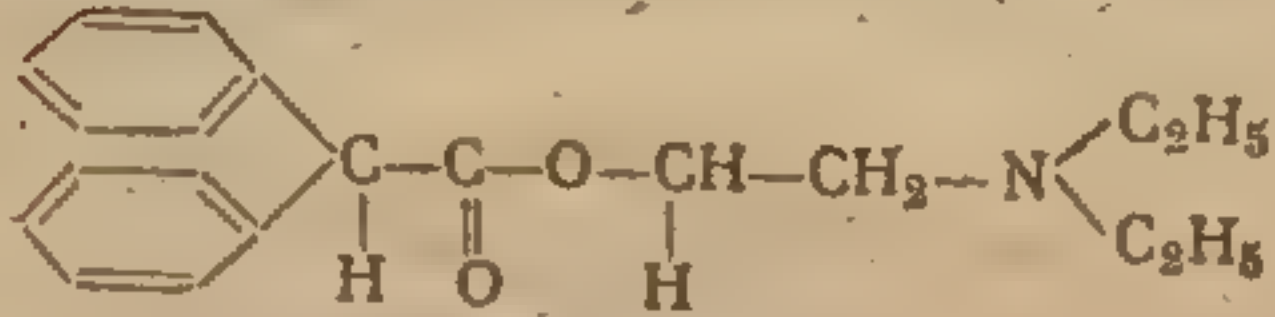
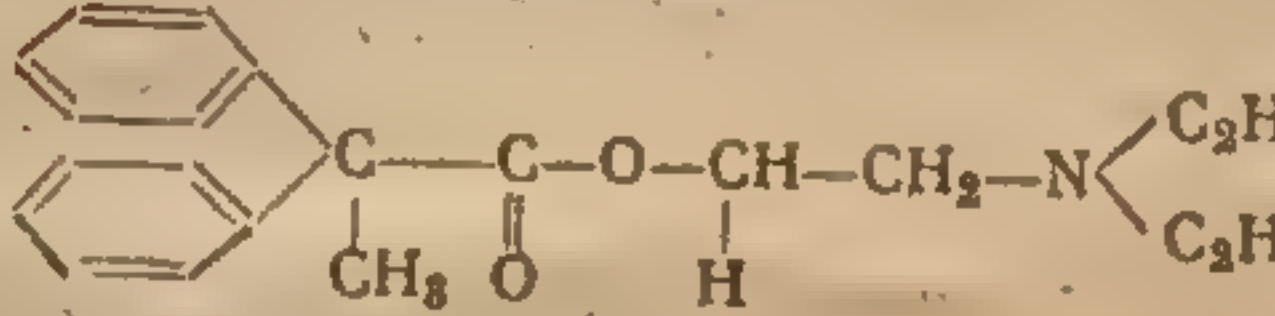
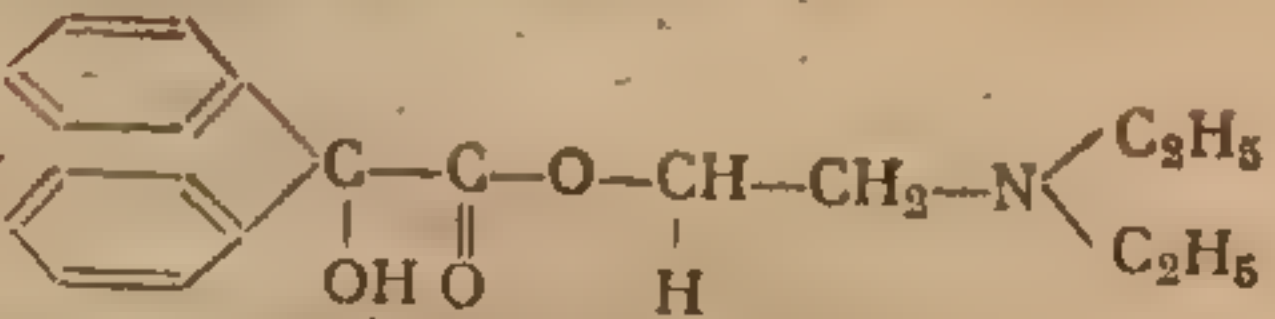
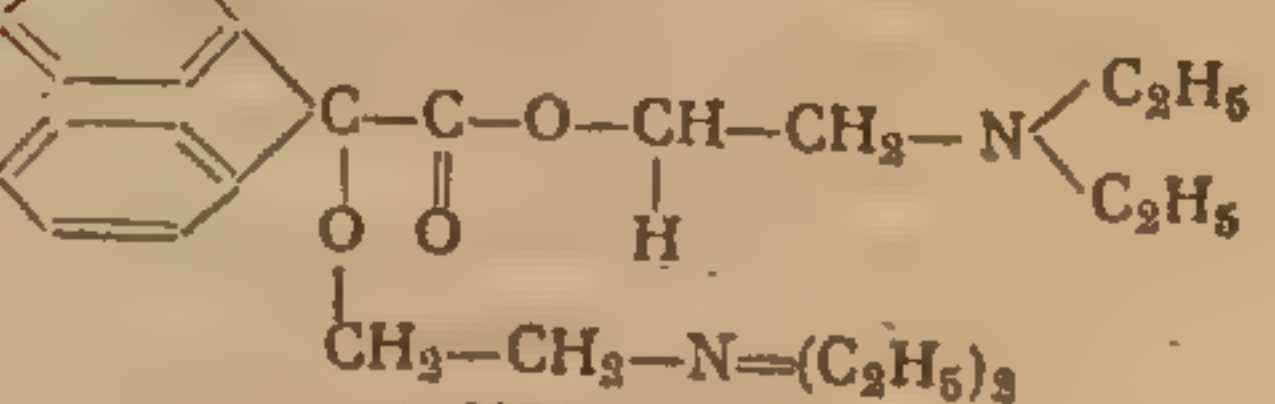
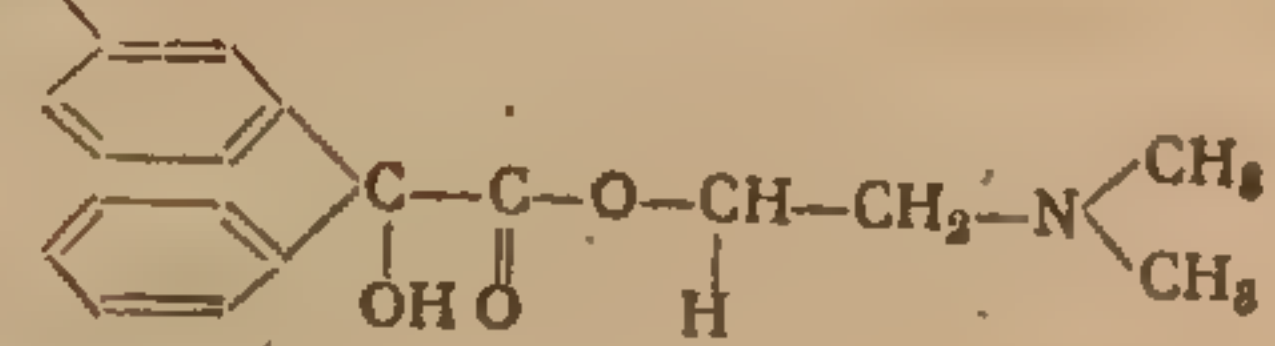
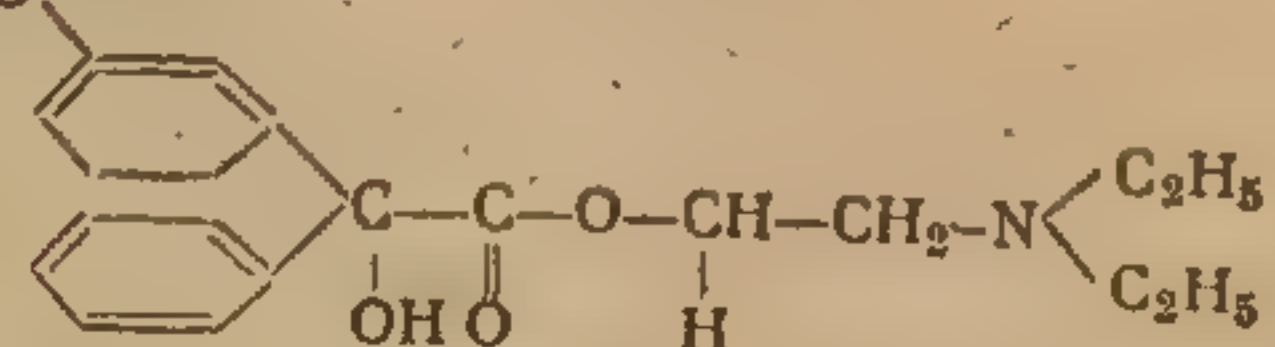
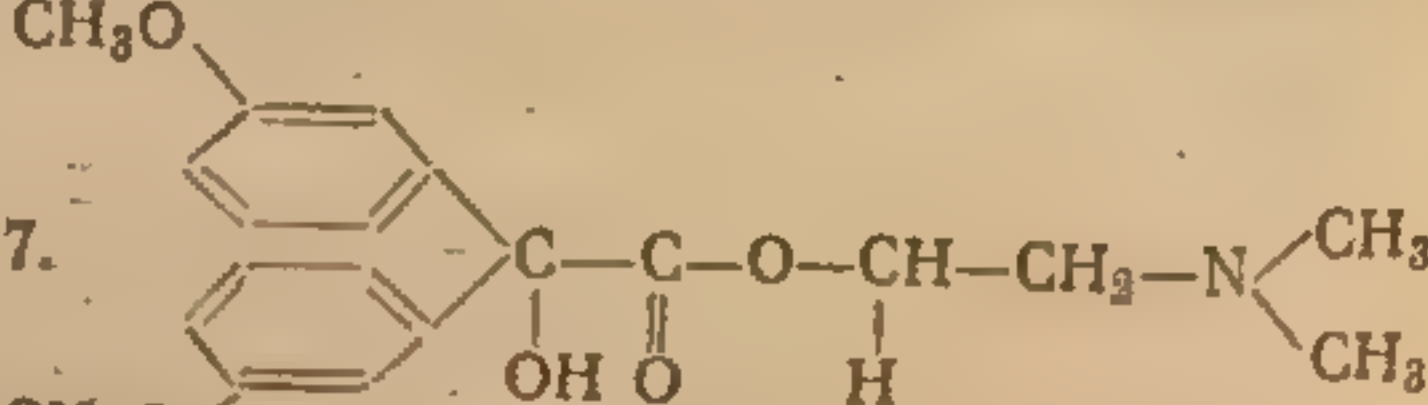
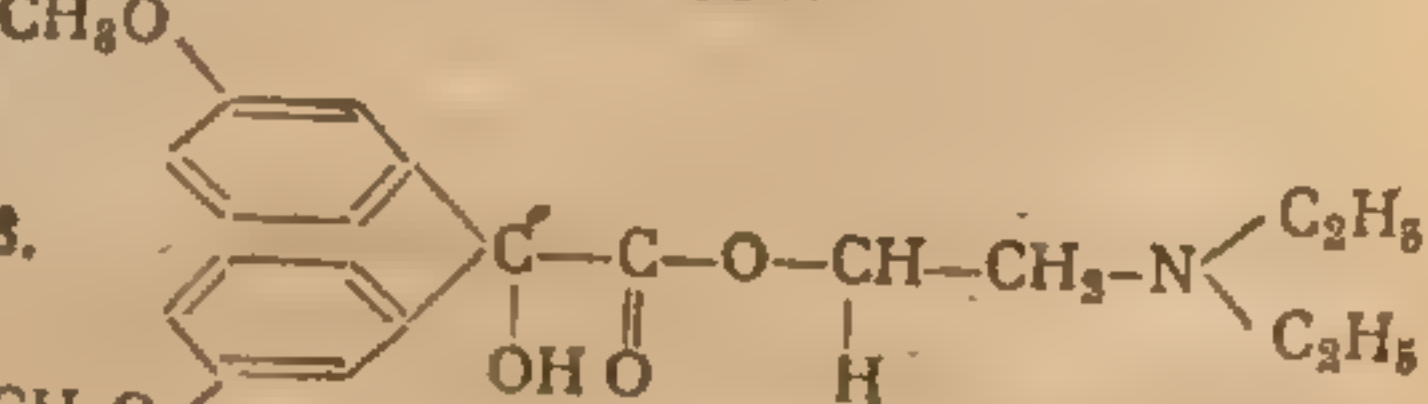
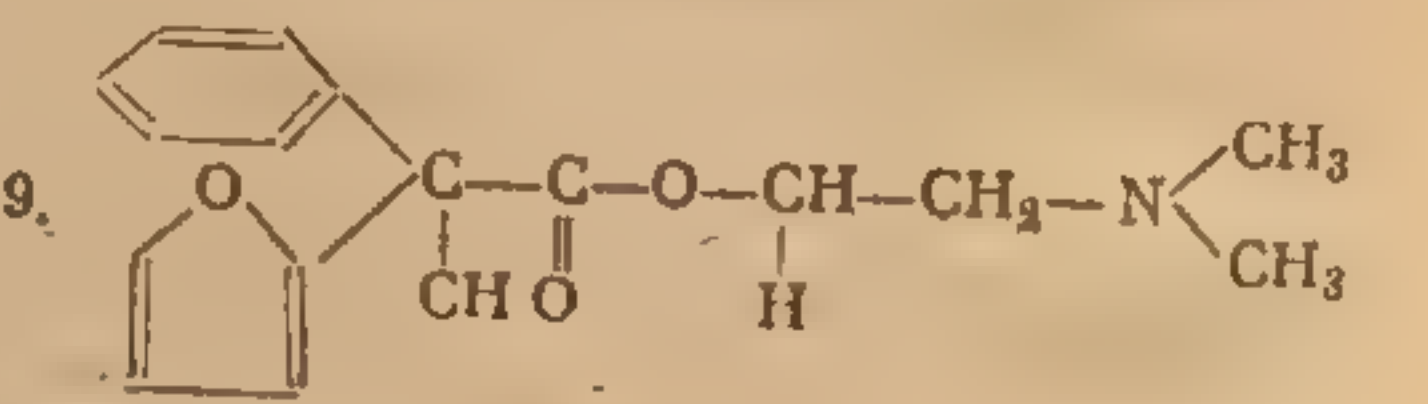
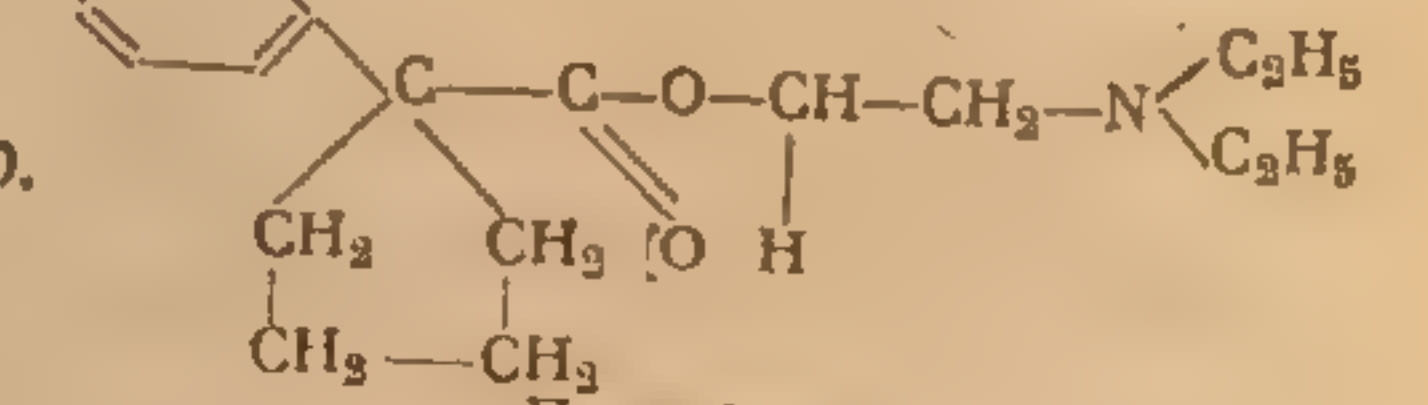
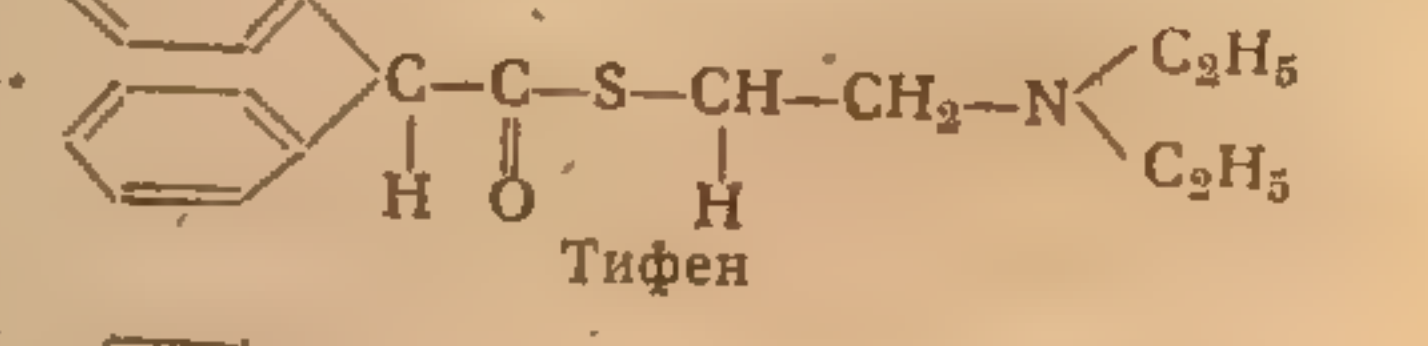
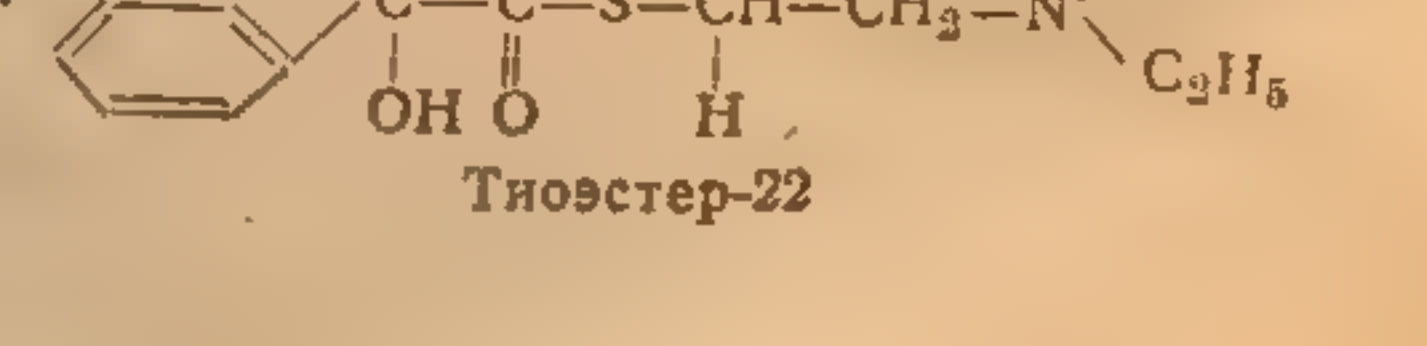


например дифенилуксусной кислоты и диэтиламиноэтанола или структурно близких к ним веществ.

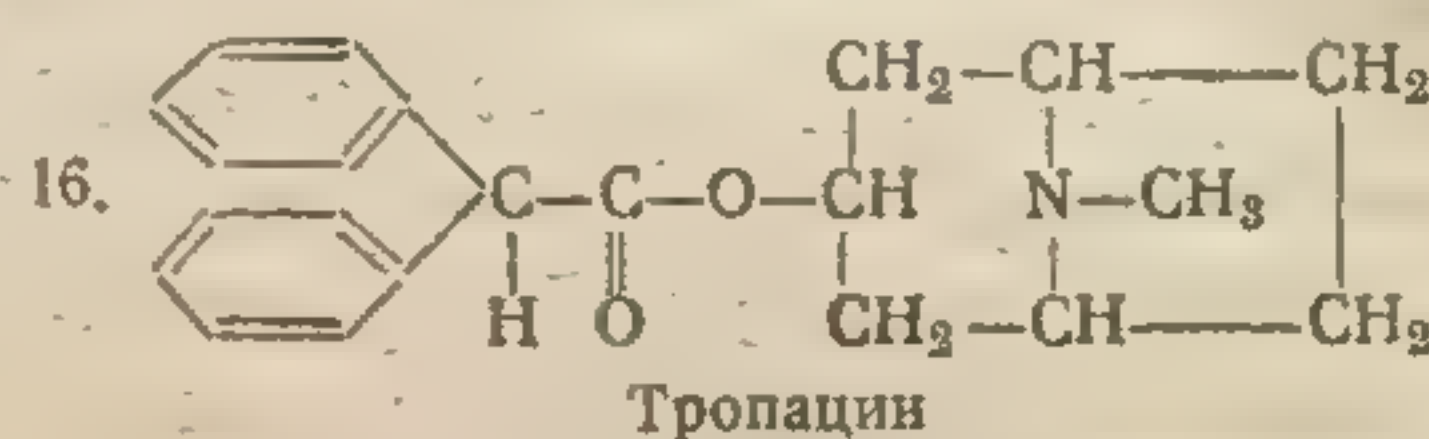
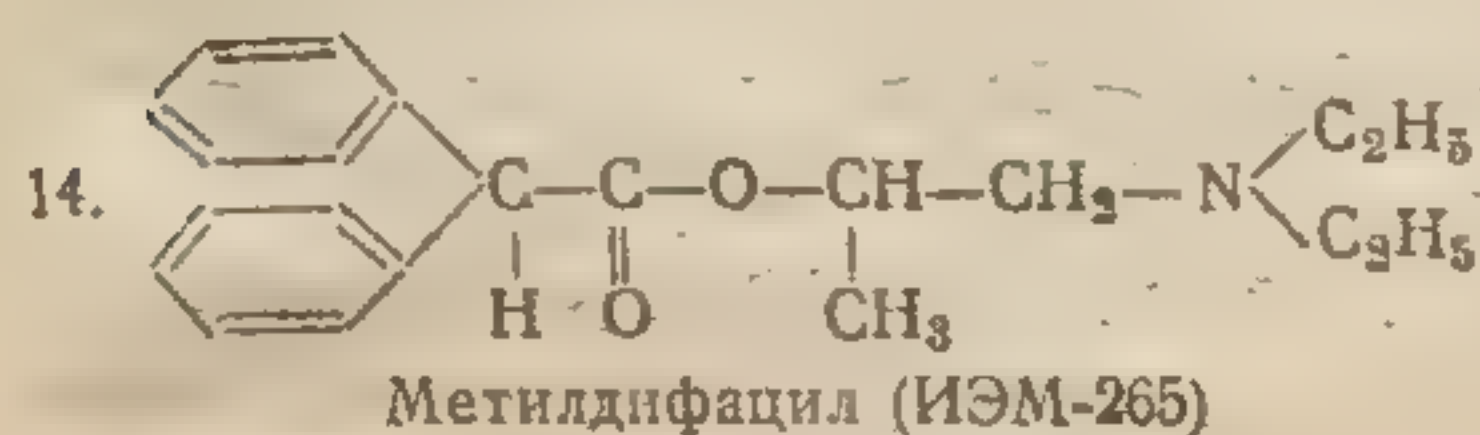
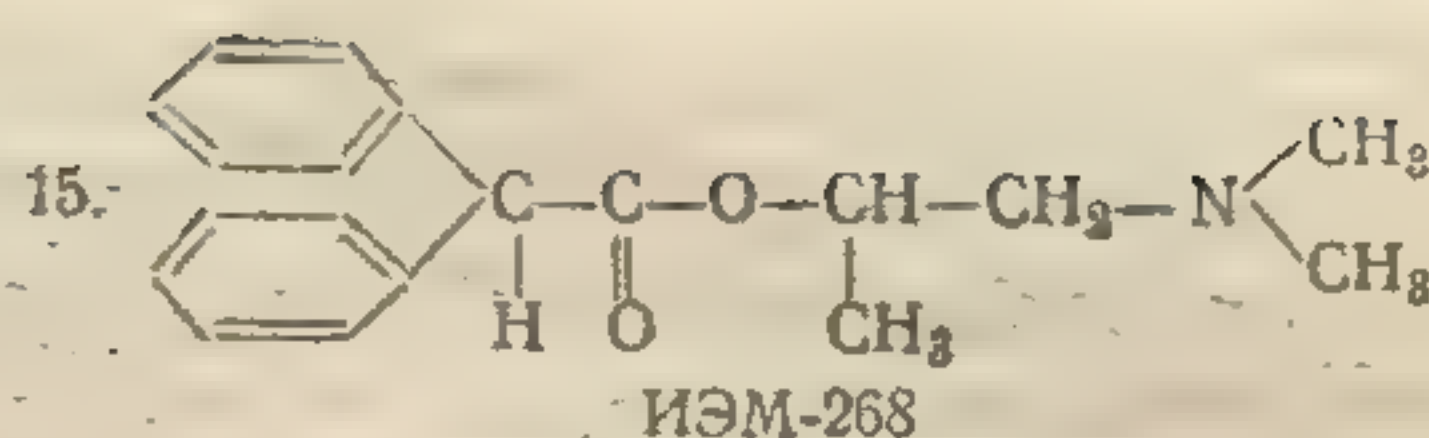
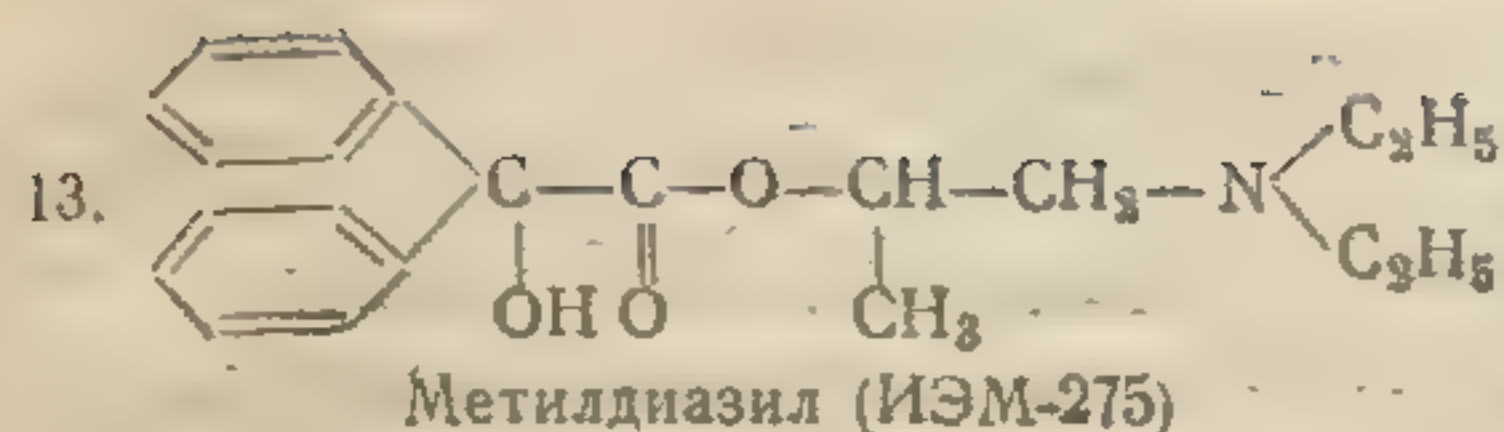
Для того чтобы иметь основание отнести какое-либо лекарственное средство к группе центральных холинолитиков, оно должно обладать определенными фармакологическими свойствами. Как показывает само название, все вещества этой группы обладают выраженными холинолитическими свойствами, т. е. способностью блокировать холинореактивные системы синапсов и тем самым нарушать передачу нервных импульсов и подавлять чувствительность к фармакологическому (введенному извне) ацетилхолину.

От других холинолитических средств центральные холинолитики отличаются преобладанием блокирующего действия на межнейронные холинергические образования центральной нервной системы при относительно слабом холинолитическом действии в области периферических синапсов.

К группе центральных холинолитиков могут быть отнесены:

1.   
Спазмолитин
2.   
Апрофен
3.   
Амизил (диазил)
4.   
ИЭМ-30
5.   
ИЭМ-60
6.   
ИЭМ-111
7.   
ИЭМ-58
8.   
ИЭМ-23
9.   
ИЭМ-112
10.   
Пентафен
11.   
Тифен
12.   
Тиоэстер-22





и другие сложные эфиры сходного строения и действия.

Преимущественное действие «центральных холинолитиков» на центральную нервную систему обнаруживается в целом ряде явлений. Характерным признаком является своеобразное ощущение одурманивания, возникающее при приеме веществ этой группы в терапевтических дозах, которые еще не вызывают периферического атропиноподобного действия (сухость во рту, тахикардия, расширение зрачков и т. п.).

Центральные холинолитики даже в небольших дозах вызывают нарушение условнорефлекторной деятельности [53, 63, 84, 98, 121].

Действие центральных холинолитиков на подкорковые центры проявляется в угнетении некоторых вегетативных рефлексов [98, 60].

Имеются данные о блокирующем влиянии центральных холинолитиков на холинореактивные системы синапсов спинного мозга [80].

Прямое доказательство преимущественно центрального действия подобных холинолитиков получено П. П. Денисенко [55, 57] путем следующего эксперимента: при раздражении электрическим током блуждающего нерва на шее происходит одновременное возбуждение как афферентных, так и эфферентных его волокон, вследствие чего возникает центральный эффект в виде явления «пробуждения», регистрируемый на ЭЭГ, и периферический эффект, в виде замедления ритма сердца, регистрируемый на ЭКГ. Эти опыты показали, что центральные холинолитики в первую очередь снимают центральные эффекты раздражения блуждающего нерва и лишь в значительно более высоких дозах устраняют периферические его проявления.

Имеются также многочисленные экспериментальные доказательства тому, что действие этих веществ на центральную нервную систему является результатом их влияния на межнейронные холинергические синапсы. Доказательством холинолитического характера центрального действия служит выраженный антагонизм веществ этой группы по отношению к центральному действию антихолинэстеразных средств и холиномиметиков — никотина и ареколина.



Центральные холинолитики восстанавливают условные рефлексы, нарушенные фосфаколом, прозергином, ареколином или никотином [105, 121, 144]. Такой же антагонизм проявляется по отношению к центральному действию ареколина и никотина, вызывающих, как известно, выраженные судороги и гиперкинезы центрального происхождения [49, 50, 60]. Д. С. Пасков показал, что после введения антихолинэстеразного вещества — нивалина (галантамина) электроэнцефалографические изменения, предшествующие судорогам, а также сами судороги хорошо снимаются и предупреждаются введением центральных холинолитиков, например дифацила, в полость четвертого желудочка.

Такого рода опыты показывают, что антагонизм между антихолинэстеразными веществами и центральными холинолитиками действительно разыгрывается в прямом их действии на центральные синапсы.

Способность центральных холинолитиков предупреждать и снимать судороги, вызываемые никотином и ареколином, позволила рекомендовать назначение некоторых веществ этого ряда (тропацин, метамизил, амизил, пентафен, спазмолитин) при судорогах и гиперкинезах центрального происхождения, при паркинсонизме [19, 108]. Клинические наблюдения показали рациональность таких рекомендаций [108], и вещества холинолитического типа действия занимают в настоящее время значительное место в терапии гиперкинезов. Следует отметить, что в отличие от некоторых других противосудорожных средств центральные холинолитики обладают способностью подавлять судорожные реакции без выраженного общего угнетения, а также без снотворного эффекта.

Работами отечественных и зарубежных исследователей установлено, что ведущим в действии центральных холинолитиков является выраженное влияние на высшую нервную деятельность человека и условнорефлекторную деятельность животных. В зависимости от специфических свойств (характера холинолитического действия) и доз применяемых препаратов это влияние проявляется или в усилении условнорефлекторной деятельности (возрастание скорости рефлекторных реакций, уменьшение латентного периода условнорефлекторных ответов и т. п.) или же в форме угнетения, нарушения — ослабление внутреннего торможения, увеличение латентного периода положительных условных рефлексов или полное их угнетение [53, 60, 84, 98].

Изучение влияния центральных холинолитиков на высшую нервную деятельность, в частности на угасательное торможение, показало, что в этом отношении действие их зависит не только от доз, особенностей самих препаратов, но также и от длительности применения. Так, вещества этого ряда непосредственно во время применения оказывают тормозящее влияние на угашение условных рефлексов [81, 98, 105, 121, 144, 148]. Од-



нако, как показали наши опыты на кроликах с прочно выработанными рефлексами (условнорефлекторная задержка дыхания и замедление сердечного ритма), длительное применение метамизила в небольших дозах способствует более быстрому угашению условных рефлексов (подробнее об этом см. дальше).

Выявленная особенность действия центральных холинолитиков на угасательное торможение позволяет предполагать о целесообразности применения таких веществ в качестве дополнительных средств к обычным способам терапии заболеваний, в основе которых лежит нарушение церебрально-висцеральных взаимоотношений, таких, например, как язвенная болезнь. Угнетающее влияние центральных холинолитиков в таких случаях на кору, подкорковые образования и вегетативные центры головного мозга может способствовать исчезновению патологических рефлекторных связей.

Под влиянием центральных холинолитиков в значительной мере изменяется также ориентировочная реакция. В опытах на мышцах со сравнительным учетом количества энергии движения, затраченной животными в единицу времени при помещении их в новые условия, были получены статистически достоверные данные об угнетающем влиянии метамизила, амизила, пентафена и других препаратов этой группы на ориентировочные рефлексy.

Выраженность угнетающего влияния центральных холинолитиков на ориентировочную реакцию в значительной степени зависит от их способности блокировать восходящую активирующую систему ретикулярной формации головного мозга. Это было установлено в опытах на кроликах с регистрацией изменений спонтанной биоэлектрической активности соматосенсорной области коры и ретикулярной формации среднего мозга [58]. Наиболее сильное угнетающее влияние на ориентировочную реакцию оказывают препараты М-холинолитического действия (амизил, метамизил), блокирующие преимущественно холинореактивные системы подкорковых образований. Результаты сравнительного изучения различных центральных холинолитиков на ориентировочную реакцию у животных изложены ниже в статьях П. П. Денисенко и А. М. Каца, а данные клинических наблюдений в сообщениях Ю. М. Пратусевича и Ф. Ф. Маломужа, Г. А. Ливанова, М. О. Стернина и др.

Особенности влияния центральных холинолитиков на ориентировочную реакцию позволяют считать целесообразным назначение препаратов этой группы для устранения страха, напряженности, тревоги, волнения и тому подобных реакций, возникающих у пациентов при сложных клинических обследованиях, при операциях под местной анестезией, в отоларингологической практике и т. д. Подобного рода наблюдения, приведенные в настоящем сборнике, свидетельствуют о рациональности такого назначения.



Центральные холинолитики способны оказывать влияние не только на скорость и силу условнорефлекторных реакций, но также и на эмоциональную сферу деятельности. Как показали опыты на различных животных (мыши, кошки, кролики), центральные холинолитики снимают агрессивность, напряжение и страх, возникающие у этих животных при определенной ситуации (например, у кошек в присутствии собаки). Подробнее этот вопрос будет освещен в статьях А. М. Каца и П. П. Денисенко.

Электрофизиологические исследования [см. 57, 59, 60, 66, 69, 86, 87, 92, а также здесь статьи Р. Ю. Ильюченко, Ю. М. Пратусевич, А. М. Кац] помогли лучше изучить в сравнительном плане действие центральных холинолитиков на головной мозг и выявить определенную зависимость между их строением и действием.

Наши острые и хронические опыты на кошках и кроликах показали, что после внутривенного введения центральных холинолитиков наступало общее успокоение животных. Одновременно с этим отмечались характерные изменения в биоэлектрической активности различных отделов головного мозга. Под влиянием центральных холинолитиков на электрограмме коры и подкорковых образований преобладали медленные волны до 200 мкв. Высокочастотные потенциалы исчезали вовсе или численно значительно уменьшались. Такие изменения, возникающие после введения центральных холинолитиков, можно было зарегистрировать в биоэлектрической активности коры, зрительных бугров, четверохолмия, таламической и подталамической областей, ретикулярной формации среднего мозга.

Выраженность и продолжительность таких изменений в каждой отдельной области мозга зависели не только от величины доз применяемых препаратов, но также от характера холинолитических свойств веществ. Так, примерно, одинаковые изменения в электроэнцефалограмме кроликов можно было наблюдать после внутривенного введения дифацила в дозе 5 мг/кг, метилдифацила — 3 мг/кг, пентафена — 2 мг/кг, амизила 0,5 мг/кг. С другой стороны, при анализе изменений биоэлектрической активности коры и подкорковых образований выявлены отчетливые различия в их выраженности. Такие препараты как амизил, метамизил, скополамин вызывали изменения биопотенциалов подкорковых образований более значительно, чем в коре мозга. Под влиянием пентафена, спазмолитина такие изменения были более отчетливы на ЭЭГ коры, чем подкорки. Апрофен и метилдифацил вызывали примерно одинаковые изменения во всех образованиях.

Продолжительность действия изучаемых нами препаратов колебалась от 2 до 30 часов, что зависело, очевидно, от применяемых доз и физико-химических свойств веществ. Наиболее сильный и продолжительный эффект наблюдался после употреб-



ления метамизила, амизила, а наиболее слабый и кратковременный — после препарата ИЭМ-268, спазмолитина.

Таким образом, опыты с применением веществ центрального холинолитического действия показали, что под их влиянием наступает общее угнетение животного, уменьшается рефлекторная деятельность и появляются изменения в биоэлектрической активности головного мозга (преобладание медленных высокоамплитудных потенциалов). Учитывая изменения общего состояния и поведения животных, а также то, что сдвиги в ЭЭГ после применения центральных холинолитиков прямо противоположны тем, которые наблюдаются после введения холинолитиков — никотина и ареколина, можно заключить, что указанные изменения в биоэлектрической активности, вызываемые центральными холинолитиками, отражают состояние угнетения мозга, обусловленное блокадой холинергических синапсов. При сопоставлении данных, полученных путем электрофизиологического изучения веществ этого ряда и полученных другими методами исследования, можно отметить вполне удовлетворительное совпадение их. Кажущееся несоответствие между выраженностью угнетающего влияния метамизила и других препаратов на условнорефлекторную деятельность при относительно слабом изменении биоэлектрической активности коры и значительном изменении таковой в подкорке вполне объяснимо, если учесть ту роль и значение, которые играет ретикулярная формация ствола мозга, в особенности восходящая активирующая система, в осуществлении высшей нервной и условнорефлекторной деятельности.

Обнаруженные изменения в деятельности головного мозга, а также выраженный антагонизм между холинолитиками и холиномиметиками в их действии на головной мозг позволяют считать, что блокада холинореактивных систем различных образований мозга приводит к временной потере или снижению их функциональных способностей, а также к обратимым нарушениям межцентральных взаимоотношений. Эти данные являются в определенной мере экспериментальным обоснованием для применения центральных холинолитиков в психоневрологии.

В основе ряда психических и нервных заболеваний лежит, как известно, гиперактивность отдельных мозговых центров, нарушение межцентральных взаимоотношений, например между лобной корой и таламической областью, или же те и другие отклонения в функциональной деятельности центральной нервной системы.

Анатомическое разобщение (префронтальная лейкотомия) иногда устраняет тягостные симптомы психического заболевания (напряженность, агрессивность). Такая операция получила в свое время значительное распространение в психиатрической практике многих зарубежных стран, в частности в США.



Известно, что такое «лечение», устраняя одни симптомы, порождает полное безволие и пассивность пациентов, лишало их способности к интеллектуальному труду.

Применяя центральные холинолитики мы можем временно снизить активность различных отделов центральной нервной системы, обратимо разобщать их и тем самым устранить патологические проявления, обусловленные гиперактивностью или гипоактивностью отдельных мозговых центров.

Использование некоторых центральных холинолитиков (метамизила, амизила, пентафена, метилдифацила, спазмолитина и др.) в психоневрологической практике показало значительную их эффективность при лечении ряда заболеваний, как-то: выраженная «ажитация» и тревога, аментивно-делириозное, маниакальное возбуждение; кататоническое, психотическое, эффективное возбуждение; агрессивность, старческие психозы и т. д. Материалы клинического применения центральных холинолитиков изложены в статье Ф. И. Случевского, сообщениях О. М. Туркевич с соавторами и других статьях настоящего сборника.

Работами отечественных физиологов и клиницистов доказано важное значение нервных и психических факторов в развитии и течении многих внутренних заболеваний.

Учитывая выраженное влияние центральных холинолитиков на деятельность головного мозга, а также наличие у них периферических холинолитических свойств, нами было предложено испытать некоторые из веществ этого ряда для лечения заболеваний нейрогенной природы. На основании имеющихся данных можно было предполагать о возможности с помощью центральных холинолитиков предупреждения или уменьшения опасности возникновения рецидивов подобных заболеваний. В статьях М. Г. Малкиной и А. М. Розовского, Ц. Г. Масевич и М. Н. Махсумова приводятся данные о применении метамизина при лечении язвенной болезни.

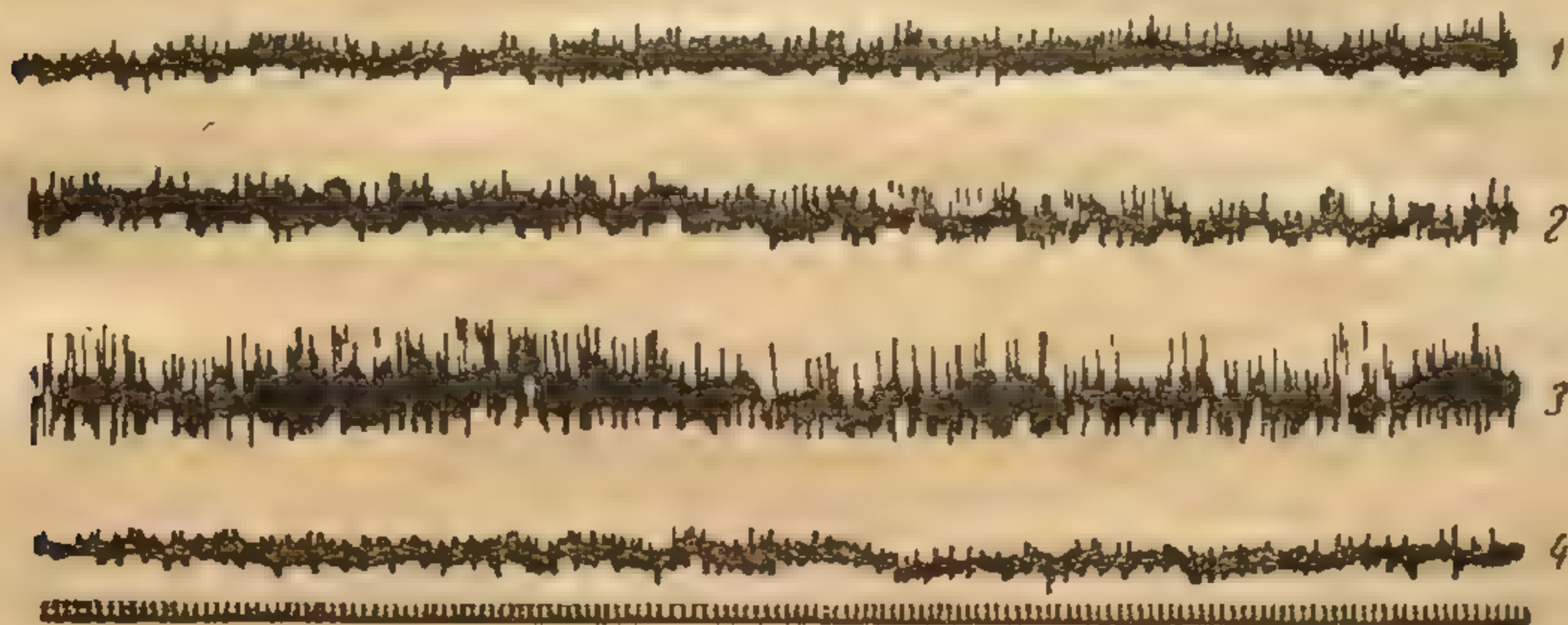
Для практической медицины большое значение имеет потенцирующее влияние центральных холинолитиков в отношении эффектов некоторых других центрально действующих средств. Так, в дозах, еще не оказывающих периферического атропиноподобного действия, центральные холинолитики потенцируют эффекты снотворных и наркотиков [16, 57, 61; В. Б. Исаченко, в настоящем сборнике]. Комбинированное применение центральных холинолитиков со снотворными является перспективным в борьбе с бессонницей. В анестезиологической практике это позволяет уменьшить расход наркотических веществ до 50%.

Большое значение имеет потенцирующее влияние центральных холинолитиков по отношению к обезболивающему действию анальгетиков [62 и П. П. Денисенко в этом сборнике]. Это потенцирование распространяется не на все стороны действия веществ группы морфина.



Так, характерное для морфина возбуждение центров спинного мозга мышцы, ведущее к сокращению мышц хвоста и характерному подъему последнего (симптом Штраубе), не усиливается, а наоборот, уменьшается под влиянием центральных холинолитиков (см. 62, а также здесь статьи П. П. Денисенко).

Ослабление возбуждающего действия морфина на некоторые мозговые образования при одновременном усилении обезболивающего эффекта метамизилом можно наблюдать по изменению периферических эффектов возбуждения блуждающего нерва. М. Н. Махсумовым (см. ниже) в опытах на собаках с регистра-



Снятие центральным холинолитиком метамизилом возбуждающего влияния морфина на центр блуждающего нерва. Опыт на крысе.

1 — электрограмма центрального конца блуждающего нерва в норме; 2 — через 15 мин. после внутрибрюшинного введения морфина; 3 — то же через 30 мин.; 4 — электрограмма нерва после введения метамизила (10 мг/кг).

цией периодической деятельности желудка установлено, что метамизил в дозах, еще не оказывающих угнетающего влияния на нормальную моторику желудка, предупреждает и снимает спазмогенное действие малых доз морфина. П. П. Денисенко в опытах с электрографией потенциалов центрального конца блуждающего нерва крысы и кошки с помощью метамизила получил отчетливое ослабление возбуждения центра блуждающего нерва, вызванного морфином (см. рисунок).

Установленный синерго-антагонизм в действии центральных холинолитиков и анальгетиков представляет значительный интерес не только в теоретическом плане, но также имеет большое практическое значение. Такой вид взаимодействия веществ этих двух групп позволяет применять их в комбинации для получения выраженного и длительного анальгетического эффекта без побочного действия, типа рвоты, брадикардии, спазма полых органов, нередко возникающих при использовании одного морфина. При одновременном введении в организм животного или человека морфина и метамизила рвота и брадикардия не наступают, а обезболивающий эффект остается ярко выраженным.



Как уже говорилось, в данном случае антагонизм не косвенный, а прямой — метамизил снимает возбуждающее влияние морфина на центр блуждающего нерва.

Проведенное нами и другими авторами изучение фармакологии центральных холинолитиков выявило их значительную биологическую активность. Эти исследования (часть которых публикуется в настоящем сборнике) являются экспериментальным обоснованием для рекомендаций применения веществ этого ряда в клинической практике. Проверка таких рекомендаций подтвердила их обоснованность и выявила высокую терапевтическую ценность некоторых веществ из группы центральных холинолитиков, о чем также сообщается в клинических работах первой части настоящего сборника.

Первая глава этой части содержит материалы экспериментального изучения веществ центрального холинолитического действия, а также результаты клинического применения некоторых из них (метамизил, метилдифацил) в терапии психических и внутренних заболеваний (статьи П. П. Денисенко, А. М. Каца, Р. Ю. Ильюченко, Ю. М. Пратусевича, М. Н. Махсумова, Ф. И. Случевского, О. М. Туркевич и др.).

Вторая глава содержит материалы экспериментального обоснования и клинического применения центральных холинолитиков в анестезиологии. В первой статье (П. П. Денисенко) приведены экспериментальные доказательства возможности предупреждения с помощью центральных холинолитиков развития нервноболевого шока. Здесь же рассказывается о потенцировании с помощью центральных холинолитиков действия наркотиков, анальгетиков и веществ фенотиазинового ряда. В этом же плане написана статья В. Б. Исаченко, в которой показано в сравнительном аспекте влияние центральных холинолитиков на действие снотворных веществ.

Клинико-экспериментальное исследование коллектива авторов (П. П. Денисенко, М. С. Чернина и А. Я. Руднева) посвящено очень важному вопросу — клинической оценке потенцирующего влияния метамизила на действие наркотиков и изучению изменений дыхания, основного обмена и сосудистого тонуса при употреблении метамизила. Ими показано, что под влиянием этого центрального холинолитика в значительной мере стабилизируется тонус сосудов и в зависимости от примененной дозы препарата изменяется (снижается) основной обмен. Установленные авторами сдвиги в названных показателях представляют большой интерес для теоретиков и практиков. Остальные статьи этой главы содержат материалы клинического испытания метамизила в качестве транквилизатора, противошокового и потенцирующего наркоз и действие анальгетиков вещества. Имея общую направленность — оценка терапевтических свойств метамизила при хирургических вмешательствах — статьи тем не ме-



нее сохраняют свою индивидуальность и наряду с общими вопросами содержат материалы по специальным вопросам. Так, например, в статье Г. А. Ливанова приведены данные главным образом о выраженном транквилизирующем действии метамизила. Работа А. М. Бакмана посвящена оценке метамизила как потенцирующего действия наркотиков и противошокового средства в травматологической практике. Автор показал, что в этой области метамизил является весьма полезным агентом.

Е. И. Вольперт и А. И. Селивра изучили, в основном, возможность применения метамизила при проведении операций под местным обезболиванием и установили полезность назначения метамизила при такого рода вмешательствах.

М. О. Стернин и Э. Д. Костин располагают богатым материалом по применению метамизила в анестезиологии (при проведении самых различных операций). Их наблюдения более чем над 700 случаями позволяют положительно отзываться о включении в премедикацию центральных холинолитиков, в частности метамизила.

Главный вывод из всех работ второй главы — применение центральных холинолитиков в анестезиологии целесообразно и вполне обосновано.

Третья глава первой части настоящего сборника содержит материалы экспериментальных исследований, выполненных на кафедре фармакологии ЛСГМИ и в отделе фармакологии ИЭМ по вопросу влияния центральных холинолитиков на деятельность нейро-эндокринной системы. Это совершенно новая и малоизученная глава фармакологии значительно пополнилась данными о роли холинергических синаптических связей в осуществлении (протекании) регуляторных процессов некоторых областей нейро-эндокринной системы.

Работами А. Н. Поскаленко показано, что одно из звеньев этой системы — система гипофиз — кора надпочечников безусловно содержит холинергические элементы, возбуждая которые можно повысить выброс кортикостероидов в кровь или, наоборот, с помощью другого холинолитика предупредить такую реакцию и сохранить тем самым кору надпочечников от перенапряжения и истощения.

В сообщении Е. И. Малыгиной приводятся данные о влиянии веществ этого ряда на другую часть надпочечника — адреналин вырабатывающую.

Работа М. Г. Игнатьевой тесно примыкает к первому сообщению и содержит не только интересные данные о влиянии центральных холинолитиков на диурез, но, раскрывая природу этого феномена, показывает, что механизм антидиуретического действия холинолитиков включает их влияние на гипофиз, что косвенно подтверждает данные и выводы А. Н. Поскаленко.



В сообщении Т. Н. Томилиной имеются данные о выраженном влиянии некоторых веществ центрального холинолитического действия на деятельность щитовидной железы. Можно полагать, что установленные ею в опытах на животных изменения функциональной деятельности щитовидной железы, наступающие под влиянием центральных холинолитиков, имеют место и в организме человека. Если это так, то полученные П. П. Денисенко и М. С. Черниным данные о снижении основного обмена под влиянием метамизила у человека могут найти объяснение (среди всего прочего) в снижении (временном торможении) функции щитовидной железы.

Несколько особняком в этой главе стоит работа П. П. Денисенко о влиянии центральных холинолитиков на половую возбудимость животных. Полученные им данные об угнетении этой функции весьма интересны и уже получили некоторое подтверждение в клинических наблюдениях [45] на олигофренах, страдающих гиперсексуализмом.

## **О НЕКОТОРЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

*П. П. Денисенко*

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

Использование нейротропных средств в эксперименте позволяет полнее изучить некоторые стороны деятельности нервной системы, регуляторные процессы, а также установить возможность практического применения таких веществ для направленного вмешательства в жизнедеятельность организма. Точные знания того, как отражаются на состоянии и деятельности всего организма функциональные изменения в центральной нервной системе, возникающие после введения в организм фармакологических средств, создают предпосылки для успешного применения с лечебной целью нейротропных веществ при различных патологических состояниях и, в частности, при нарушениях экзо- и эндогенного порядка в самой нервной системе.

Настоящее сообщение содержит материалы экспериментального изучения изменений деятельности центральной нервной системы, возникающих после введения в организм веществ, блокирующих холинореактивные системы центральных синапсов.

**Влияние центральных холинолитиков на ориентировочную реакцию у мышей.** Ориентировочная реакция у человека и животных, как одно из проявлений деятельности ц. н. с., легко



может быть зарегистрирована и потому является удобным объектом для изучения центрально действующих веществ. Ранее нами было показано [58], что центральные холинолитики обладают способностью угнетать ориентировочные рефлексы у кроликов. При этом было отмечено, что степень их угнетающего влияния находится в определенной зависимости от способности веществ блокировать холинореактивные структуры восходящей активирующей системы ретикулярной формации: М-холинолитики (метамизил, метилдиазил) проявляют в несколько раз более выраженный эффект, чем Н-холинолитики (пентафен).

Для сравнительной оценки влияния центральных холинолитиков на ориентировочную реакцию мы сконструировали специальную установку, позволяющую вести одновременную запись этой реакции (в актографическом выражении) у 4 мышей. Было обнаружено, что в первые 20—40 минут после взятия мышей из общей клетки и помещения их в корзинку актографа животные совершают большое количество движений («исследуют новую обстановку»). Общее количество движений и энергия этих движений в единицу времени в течение первых 20 минут была принята нами за показатель выраженности ориентировочной реакции (в норме, если животному вводили физиологический раствор, и в опыте, если применяли один из изучавшихся препаратов). Испытуемые вещества вводили внутрибрюшинно за 10 минут перед опытом. Каждое вещество было испытано в трех различных дозах на 30 животных. Были исследованы 10 веществ: метамизил (ИЭМ-275, метилдиазил, хлоргидрат рацемата эфира диэтиламиноизопропанола и бензиловой кислоты), амизил (хлоргидрат эфира диэтиламиноэтанолола и бензиловой кислоты), ИЭМ-23 (хлоргидрат диэтиламиноэтилового эфира анизиловой кислоты), ИЭМ-30 (хлоргидрат диэтиламиноэтилового эфира диэтиламиноэтоксидифениленуксусной кислоты), ИЭМ-111 (хлоргидрат диэтиламиноэтилового эфира бензанизиловой кислоты), ИЭМ-112 (хлоргидрат диэтиламиноэтилового эфира бензофурановой кислоты), апрофен (хлоргидрат диэтиламиноэтилового эфира метилдифенилуксусной кислоты), пентафен (хлоргидрат диэтиламиноэтилового эфира циклопентанкарбоновой кислоты), метилдифацил (ИЭМ-265, хлоргидрат рацемата диэтиламиноизопропилового эфира дифенилуксусной кислоты), спазмолитин (хлоргидрат диэтиламиноэтилового эфира дифенилуксусной кислоты). Опыты были поставлены на мышак-самцах, весом 20—25 г. Средние данные из 10 наблюдений в каждой серии (показатели на пятиминутные интервалы) приведены в табл. 1.

Как видно из этой таблицы, все изученные нами вещества были эффективны. Выраженность их угнетающего действия различна. Так, примерно одинаковый эффект на ориентировочную реакцию оказали метамизил (метилдиазил) в дозе 2 мг/кг, апро-



Таблица 1

## Влияние центральных холинолитиков на ориентировочную реакцию у мышей

Препарат	Доза в мг/кг	Минуты								Сумма	
		1—5		6—10		11—15		16—20			
		Число (1) и энергия (2) движений в условных единицах									
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Контроль (100 наблюдений)	—	345	25	410	35	370	30	333	26	1458	116
Метамизил (метилдиазил, ИЭМ-275)	0,5	285	20	305	24	314	25	318	25	1222	95
	2,0	180	17	170	15	182	15	192	16	734	63
	5,0	39	3	36	3	44	3	47	4	166	13
Амизил (ИЭМ-22)	1,0	300	28	276	25	320	29	315	29	1211	111
	5,0	90	7	120	10	130	11	114	9	454	37
	10,0	34	3	40	4	38	3	43	4	155	14
ИЭМ-23	1,0	320	29	300	26	332	29	342	30	1294	114
	5,0	150	11	152	11	156	11	154	11	612	44
	10,0	73	5	64	5	72	6	84	6	293	22
ИЭМ-30	5,0	250	21	273	22	265	21	267	23	1055	87
	10,0	110	9	125	10	130	10	135	10	500	39
	20,0	48	4	55	4	63	5	73	5	238	18
ИЭМ-111	1,0	245	20	250	20	268	21	270	22	1033	83
	3,0	125	10	130	10	138	11	140	12	533	43
	7,0	54	4	63	5	47	4	54	4	218	17
ИЭМ-112	1,0	290	23	300	23	300	23	290	22	1130	90
	5,0	110	10	110	9	120	10	115	10	455	41
	10,0	40	3	35	3	45	3	50	4	170	13
Апрофен	5,0	280	22	284	22	290	23	320	24	1174	91
	10,0	180	15	190	16	190	16	223	17	783	64
	20,0	70	5	60	5	80	6	95	7	305	23
Пентафен	10,0	240	19	246	19	250	20	260	20	1196	78
	15,0	170	15	165	15	170	15	175	16	680	61
	30,0	90	7	86	7	92	7	88	7	354	28
Метилдифацил (ИЭМ-265)	10,0	200	17	210	17	220	18	230	19	860	71
	15,0	140	11	137	11	148	12	145	12	570	46
	25,0	80	6	90	7	89	7	101	7	360	27
Спазмолитин	15,0	238	19	233	18	243	18	247	19	960	68
	25,0	151	12	143	11	159	13	151	12	604	48
	40,0	98	8	92	7	96	7	110	8	396	30



фен в дозе 10 мг/кг и пентафен в дозе 15 мг/кг. При этом можно отметить отчетливую зависимость между силой М-холинолитического и угнетающего действия на ориентировочную реакцию у мышей: препараты, обладающие наиболее выраженным М-холинолитическим свойством, оказывали наиболее сильное угнетающее влияние на ориентировочную реакцию. Таким образом, последняя, как одна из форм проявления деятельности центральной нервной системы, значительно изменяется под влиянием центральных холинолитиков. Это может быть использовано с большим эффектом в различных случаях медицинской практики (для снятия страха, волнения, напряженности, тревоги при сложных обследованиях больных, при операциях и т. п.).

**Влияние центральных холинолитиков на вегетативные условные рефлексы и их угасание.** Влияние центральных холинолитиков на условнорефлекторную деятельность было изучено ранее в опытах с двигательными-пищевыми и оборонительными рефлексами [98, 34, 85, 105, 142, 144, 148, 53, 60]. Но, насколько нам известно, эти вещества никем не исследовались в опытах с вегетативными условными рефлексами. Последние существенно отличаются от других видов условных рефлексов уровнем замыкания в центральном звене, скоростью выработки, прочностью и устойчивостью к угасанию. Поэтому изучение влияния центральных холинолитиков на вегетативные условные рефлексы представляло большой интерес. Кроме того, такие исследования представляли определенный интерес еще и потому, что при многих заболеваниях, в основе которых лежит нарушение взаимоотношений между центральной нервной системой и эффекторными органами, условнорефлекторный компонент играет, как известно, значительную роль в развитии и течении патологического процесса.

Нами были поставлены опыты на 5 кроликах-самцах весом 3—3,5 кг. Положительным условным раздражителем служил звук в 20 дб, 400 гц продолжительностью 12 секунд (до подачи подкрепления условный сигнал звучал в течение 6 секунд). Тормозным раздражителем служил звук в 10 дб, 200 гц такой же продолжительности. У кроликов были выработаны прочные условные рефлексы — сердечный и дыхательный (замедление ритма сокращения сердца и дыхания). В качестве безусловного раздражителя нами был использован аммиак. Пары аммиака подавались через специальную канюлю прямо к ноздрям животного. Концентрация паров аммиака в баллоне и давление воздуха в системе во всех опытах были постоянными. Канюлю закрепляли на манжетке, одетой на голову кролика. Во время опыта животных помещали в специальную звуконепроницаемую камеру. На чернильнопишущем осциллографе регистрировали: ЭЭГ, дыхание, ЭКГ, отметку подачи и продолжительность безусловного и условного раздражителей. Центральные холино-



литики вводились внутривенно или внутримышечно за 10 минут перед началом опыта. Были исследованы в различных дозах амизил, метилдiazил, пентафен, метилдифацил, апрофен, спазмолитин и др. Препараты применяли не чаще чем один раз в 7—10 дней. Всего было поставлено 518 опытов по стереотипу: П, П, Т, П, П, Т, П. Интервалы между раздражениями были 2—5 секунд.

Проведенные наблюдения позволили нам убедиться в том, что под влиянием центральных холинолитиков условнорефлекторная деятельность кроликов может претерпевать значительные изменения. Характер и выраженность эффекта в значительной степени обуславливались величиной доз препарата и особенностями их холинолитического действия. Препараты в самых малых дозах (гаммы на килограмм веса тела) оказывали положительное влияние на условнорефлекторную деятельность: величина условной реакции возрастала, процессы внутреннего торможения усиливались. При увеличении доз центральных холинолитиков (метамизила до 0,03, амизила до 0,05, спазмолитина до 0,5 мг/кг и т. д.) отмечалось отчетливое нарушение условнорефлекторной деятельности: изменялись положительные условные рефлексы (уменьшалась величина их, увеличивался латентный период), нарушалась дифференцировка. Реакция животных на безусловный раздражитель в этих условиях не изменялась (табл. 2).

Таблица 2

Выдержки из протоколов опытов с применением трех различных препаратов

	Доза, мг/кг	Число дыханий (1) и сердечных сокращений (2) за трехсекундные промежутки времени													
		до раздражения				при положительном условном сигнале				подкрепление		при тормозном условном сигнале			
		1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1	1	2	2
Кролик № 1. Контроль	—	15	15	9	9	7	8	6	6	4	5	15	15	9	9
Метамизил. Оп. 72 . . .	0,03	14	15	9	9	11	9	7	6	4	5	8	9	6	7
» Оп. 92 . . .	0,1	16	15	10	10	15	15	10	10	10	7	15	11	9	7
Кролик № 2. Контроль	—	4	5	7	8	2	2	4	5	1	3	4	5	8	8
Спазмолитин. Оп. 79	0,05	5	5	8	8	1	2	3	4	1	3	5	5	8	8
» Оп. 90	1,0	6	5	9	8	5	3	7	7	3	4	5	3	5	7
Кролик № 4. Контроль	—	9	9	6	6	5	5	3	4	3	3	9	9	6	6
Апрофен. Оп. 81 . . .	0,5	9	9	6	6	7	5	5	4	3	3	7	8	5	6
» Оп. 95 . . .	1,0	10	10	7	7	10	9	7	7	7	6	8	10	7	7

При дальнейшем повышении доз центральных холинолитиков наступали изменения не только в условнорефлекторной деятель-



ности, но нарушались и безусловные рефлексy. Последнее также может быть обусловлено скорее всего блокадой проведения нервных импульсов в центральных холинергических синапсах, так как блокирующее действие таких веществ на периферические синапсы установлено только в отношении сердца.

В наших предыдущих работах экспериментально доказано наличие, а для некоторых препаратов и преобладание центрального холинолитического эффекта над периферическим. Установленный нами факт нарушения условнорефлекторной деятельности у кроликов при сохранении (стабильности) безусловной реакции после введения препаратов в определенной дозе также свидетельствует о преобладании центрального холинолитического действия над периферическим. Поскольку эффекторное звено безусловного рефлекса на сердце имеет холинергические системы, блокада его должна была бы привести к учащению ритма, а не к его урежению, как это наблюдалось в опытах. Угнетение безусловного рефлекса после применения больших доз холинолитиков, также зависит, очевидно, не только от блокады холинореактивных систем эффекторного звена, но еще и от блокады таковых в центральной части рефлекторной дуги. Правда, в нашем распоряжении имеются только некоторые косвенные доказательства в пользу такого предположения: раздражение электрическим током некоторых участков ствола мозга не дает реакции «пробуждения» после применения центральных холинолитиков в этих дозах [58].

В настоящем исследовании обращает на себя внимание не только то, что вегетативные условные рефлексy изменялись под влиянием центральных холинолитиков так же, как и другие условные рефлексy, например оборонительные, что само по себе примечательно, но также еще и то, что под влиянием этих препаратов изменялись и безусловные рефлексy.

Принимая во внимание этот факт, а также известные положения о большой прочности вегетативных условных рефлексов представляло определенный интерес изучить влияние центральных холинолитиков на угасание вегетативных рефлексов. С этой целью из пяти кроликов трем ежедневно вводили центральные холинолитики (метамизил и спазмолитин) и сравнивали скорость угасания условных рефлексов у них и у остальных двух животных, оставленных в качестве контроля.

Оказалось, что угасание условных рефлексов у контрольных животных шло чрезвычайно медленно и в конце второго месяца (после трехсот с лишним сочетаний без подкрепления) величина условнорефлекторной реакции (замедление ритма дыхания и сокращений сердца) была очень высокой. Иная картина наблюдалась на животных, получавших центральные холинолитики. В те же сроки вегетативные условные рефлексy у них почти полностью угасли (рис. 1).



Мы не имеем возможности вынести окончательное мнение по этому поводу из-за малого количества наблюдений, однако полученные данные позволяют предполагать, что центральные холинолитики при длительном применении способствуют угасанию условных рефлексов. Доза вводимых веществ играет при этом немаловажную роль: на двух кроликах испытывался один и тот же препарат (метамизил) в двух различных дозах — 0,01 мг/кг и 0,1 мг/кг.

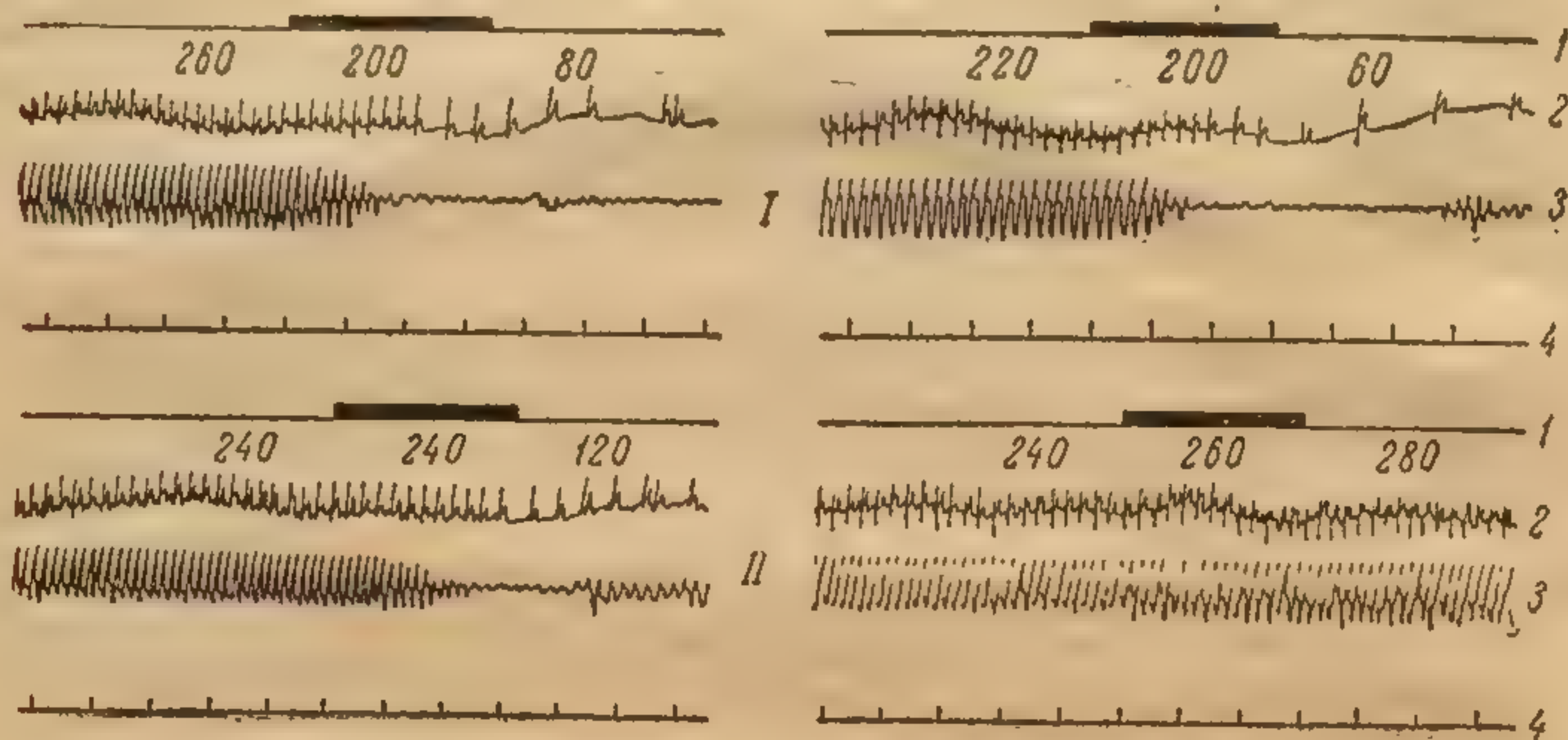


Рис. 1. Влияние метилдизила на скорость угашения вегетативных условных рефлексов.

Слева — кролик, получавший физиологический раствор; справа — кролик, получавший метилдизил. I — исходное состояние, II — в конце второго месяца. 1 — отметка условного сигнала; 2 — ЭКГ; 3 — дыхание; 4 — отметка времени — 1 сек.

Препарат в дозе 0,01 мг/кг влияет только на условнорефлекторную деятельность, в то время как в дозе 0,1 мг/кг он угнетает и безусловные рефлексы. Разумеется, нельзя не учитывать индивидуальную чувствительность животных, однако наблюдения показали, что у кролика, получавшего большую дозу метамизила, условные рефлексы угасли значительно быстрее. Очевидно, что в таких случаях имеет значение способность препарата блокировать холинореактивные системы не только центрального звена рефлекса, но также холинергические синапсы эффекторной части рефлекторной дуги (для сердца).

Уменьшение возбуждения, вызываемого морфином, и изменение эмоций под влиянием центральных холинолитиков. Раздражение прерывистым переменным током (5—10 в) в течение 10—15 секунд двух мышей, помещенных под воронку, вызывало у них состояние напряженности и агрессивности. Мыши яростно набрасывались и грызли друг друга, принимали характерную позу «боксеров». Болевое раздражение и теснота помещения приводят, очевидно, животных в особое эмоциональное состоя-



ние. Это и послужило нам тестом для изучения влияния центральных холинолитиков на такой вид эмоций.

Препараты вводились внутривбрюшинно за десять минут перед опытом. В контроле применяли физиологический раствор. На одну сетку, через которую пропускали переменный электрический ток, ставили две воронки, так что имели возможность одновременно раздражать и наблюдать за реакцией контрольной и подопытной пары животных.

Было установлено, что центральные холинолитики способны предупреждать развитие агрессивности и ярости у мышей. В этом отношении наиболее эффективными препаратами оказались такие, которые сильнее других блокируют холинореактивные системы ретикулярной формации [58, 59, 66, 69]. Так, например, метамизил в дозе 5 мг/кг полностью предупреждал развитие ярости, в то время как для получения такого эффекта с помощью спазмолитина, требовалось применять его в дозе 40 мг/кг. Другие препараты этой группы по способности предупреждать развитие напряженности, агрессивности и ярости у мышей заняли промежуточное положение между этими двумя веществами. В опытах на кошках такого же рода данные были получены нами при использовании межвидового антагонизма между кошкой и собакой (см. статью ниже).

В этих двух сериях опытов было установлено, что центральные холинолитики могут влиять не только на условнорефлекторную деятельность, но также изменять эмоциональное состояние животных. Все это, а также выражение влияния центральных холинолитиков на ориентировочную реакцию позволило предполагать о возможном положительном влиянии веществ этого ряда при различных хирургических вмешательствах. Последующие экспериментальные и клинические наблюдения подтвердили это предположение.

При одновременном введении в организм животного центральных холинолитиков и анальгетиков отмечается не только усиление действия последних, но также ослабляются некоторые эффекты морфина, в частности возбуждение некоторых мозговых центров. Так, например, под влиянием центральных холинолитиков значительно ослабляется действие морфина на некоторые подкорковые образования, возбуждение которых приводит обычно к усилению моторики желудочно-кишечного тракта (подробнее по этому вопросу см. статью М. Н. Махсумова).

Антагонизм в действии центральных холинолитиков и морфина нами был исследован на мышах. Штрауб [275] и Герман [223] показали, что морфин вызывает у мышей характерный подъем хвоста. Согласно данным Леймдорфера [244] и В. К. Збуржинского [79], эта реакция обуславливается повышением активности длинных цереброспинальных путей, возбуждением подкорковых образований мозга. Нами был использован этот тест



для определения влияния центральных холинолитиков на подкорковые образования, а также для исследования антагонизма в действии центральных холинолитиков и морфина.

Препараты вводились внутривбрюшинно, морфин в дозе 20 мг/кг, центральные холинолитики в дозе 5—40 мг/кг в одном шприце. Вещества в каждой дозе испытывались на 10—20 мышцах самцах, весом 20—22 г. Возбуждающий эффект морфина определялся по высоте подъема хвоста, при этом поднятие его на 45° принималось за 1, на 90° — за 2, на 135° — за 2,5, на 180° (хвост лежит на спине у мыши) за 3 балла.

Во всех опытах с применением центральных холинолитиков при достаточной дозе последних мы наблюдали выраженное ослабление хвостовой реакции у мышей. Были отмечены отчетливые различия в депримирующем влиянии холинолитиков. Это хорошо видно из табл. 3, в которой представлены средние данные 6 серий опытов.

Таблица 3  
Уменьшение возбуждающего действия морфина под влиянием центральных холинолитиков

Препарат	Доза, мг/кг	Время в минутах после введения препаратов								
		10	20	30	40	50	60	70	80	90
		Хвостовая реакция в условных единицах								
Морфин (60)	20	2,1	2,2	2,3	2,4	2,3	2,1	2,0	2,0	1,9
Метамизил + морфин	5	0,8	1,3	1,4	1,1	1,0	0,7	0,6	0,6	0,5
Амизил + морфин	10									
Спазмолитин + морфин	20									
Пентафен + морфин	40	1,5	1,7	2,2	2,2	2,3	2,1	2,0	1,9	1,7
Метилдифацил + морфин	20	1,6	1,5	1,7	1,9	2,2	2,0	1,5	1,4	1,3
Апрофен + морфин	20	1,8	1,9	1,9	2,0	2,0	2,1	2,0	1,8	1,7
Апрофен + морфин	20	1,2	1,3	1,4	1,1	1,2	1,2	1,2	1,0	0,8

Анализ экспериментальных данных показал, что центральные холинолитики способны в значительной мере изменять возбуждающее действие морфина. При этом весьма отчетливо проявляются различия в силе угнетающего влияния центральных холинолитиков на эффекты возбуждения: наиболее выраженный антагонизм проявляли метамизил и амизил, и наименее отчетливый — спазмолитин и пентафен.

Сопоставляя силу угнетающего влияния центральных холинолитиков на эффект Германа-Штрауба и специфичность их хо-



линолитического действия можно отметить отчетливую зависимость между степенью М-холинолитических свойств препаратов и их способностью ослаблять возбуждающее действие морфина.

Если принять во внимание многочисленные экспериментальные доказательства локализации действия морфина (подкорковые образования), то полученные нами данные о различной степени усиливающего влияния на анальгезирующий эффект морфина и угнетающего влияния центральных холинолитиков на морфинное возбуждение можно рассматривать как некоторые доказательства локализации действия холинолитиков в головном мозгу: М-холинолитики (метамизил, амизил) блокируют холинореактивные системы преимущественно подкорковых образований, а Н-холинолитики (пентафен, спазмолитин) — коры головного мозга. Эти данные подтверждают, таким образом, сделанные нами ранее предположения о различиях в локализации действия центральных холинолитиков [58, 59, 60].

**Влияние центральных холинолитиков на биоэлектрическую активность головного мозга.** Электрофизиологический метод исследования позволяет зарегистрировать изменения в любом отделе ц. н. с. при различных ее состояниях, возникающих под влиянием внешних или внутренних раздражений, а также после введения в организм фармакологических агентов. Сопоставление данных электрофизиологических исследований с данными, полученными с помощью других методических приемов, позволяет не только лучше определить силу и характер действия таких агентов, но с определенной долей вероятности отнести его к тем или иным структурам мозга, т. е. судить о локализации действия вещества.

Проведенные нами в 1958—1961 гг. электрофизиологические исследования показали, что после введения в организм животного или человека веществ центрального холинолитического действия биоэлектрическая активность головного мозга (так называемая «спонтанная» и вызванная другими вмешательствами) претерпевает значительные изменения.

Отсылая заинтересовавшихся этим вопросом читателей к специальным публикациям с более подробным изложением экспериментальных данных [60, 66, 69], остановимся здесь лишь на основных результатах исследований.

Так, установлено, что после применения центральных холинолитиков в спонтанной биоэлектрической активности головного мозга наступают характерные изменения: на ЭЭГ и электрограмме различных подкорковых образований преобладают медленные, большей частью синхронные, волны большой амплитуды; количество высокочастотных потенциалов резко уменьшается. Одновременно может наблюдаться изменение общего состояния животного (успокоение, адинамия и т. п.).



Центральные холинолитики предупреждают и снимают симптомы возбуждения, вызванного введением ацетилхолина, антихолинэстеразных средств, никотина и ареколина. Изменения в биоэлектрической активности, возникающие под влиянием указанных веществ, также снимаются центральными холинолитиками. Как и в отношении других тестов, отчетливо проявляется избирательность антагонизма между холинопозитивными и холинонегативными веществами: метамизил, скополамин, амизил оказывают антиареколиновое действие, в то время как пентафен, спазмолитин и некоторые другие препараты этого ряда проявляют антагонизм преимущественно к действию никотина. Апрофен, метилдифацил, ИЭМ-23 обладают и М- и Н-холинолитическими свойствами.

Центральные холинолитики предупреждают проявления симптома электроэнцефалографического «пробуждения» при раздражении блуждающего и седалищного нервов, ретикулярной формации среднего мозга, световом, звуковом и тактильном раздражении. Специальными исследованиями установлено, что препараты этой группы блокируют холинергические элементы восходящей активирующей системы ретикулярной формации. Вещества М-холинолитического действия оказывают в этом отношении примерно в 10—15 раз более сильное влияние, чем Н-холинолитики.

Центральные холинолитики способны предупреждать (блокировать) распространение возбуждения по массе мозга.

Опыты с раздражением электрическим током различных участков мозга и регистрацией наступающих изменений биоэлектрической активности в близлежащих, а также в отдаленных участках мозга показали, что центральные холинолитики могут снижать чувствительность мозга к непосредственному раздражению, а также блокировать передачу импульсов в другие отделы, т. е. создавать обратимое состояние «разобщения» различных участков мозга — «фармакологическую лейкотомия».

### Заключение

Проведенные исследования показали, что под влиянием центральных холинолитиков наступает угнетение функциональной деятельности центральной нервной системы — снижается ориентировочная реакция, ослабляются процессы внутреннего торможения и нарушаются положительные условные рефлексы, возникает эмоциональная заторможенность, изменяется биоэлектрическая активность в сторону гиперсинхронизации и преобладания низкочастотных ритмов потенциалов.

Все указанные изменения обусловлены, очевидно, блокадой холинореактивных синаптических систем различных отделов мозга. Чувствительность последних к действию холинолитиков

не ст  
лико  
кой  
ство  
ство  
Н-хо

Никотин

Ацетилхолин

Ареколин

Рис. 2.

рующ  
ергиче  
этой  
лучен  
дейст  
(рис.  
Да  
ной с  
литик



не одинакова. По данным экспериментальных исследований холинореактивные системы подкорковых образований и ретикулярной формации более (преимущественно) чувствительны к действию препаратов с выраженными М-холинолитическими свойствами (метамизил, скополамин, амизил и др.), в то время как Н-холинолитики (пентафен, спазмолитин) оказывают блоки-

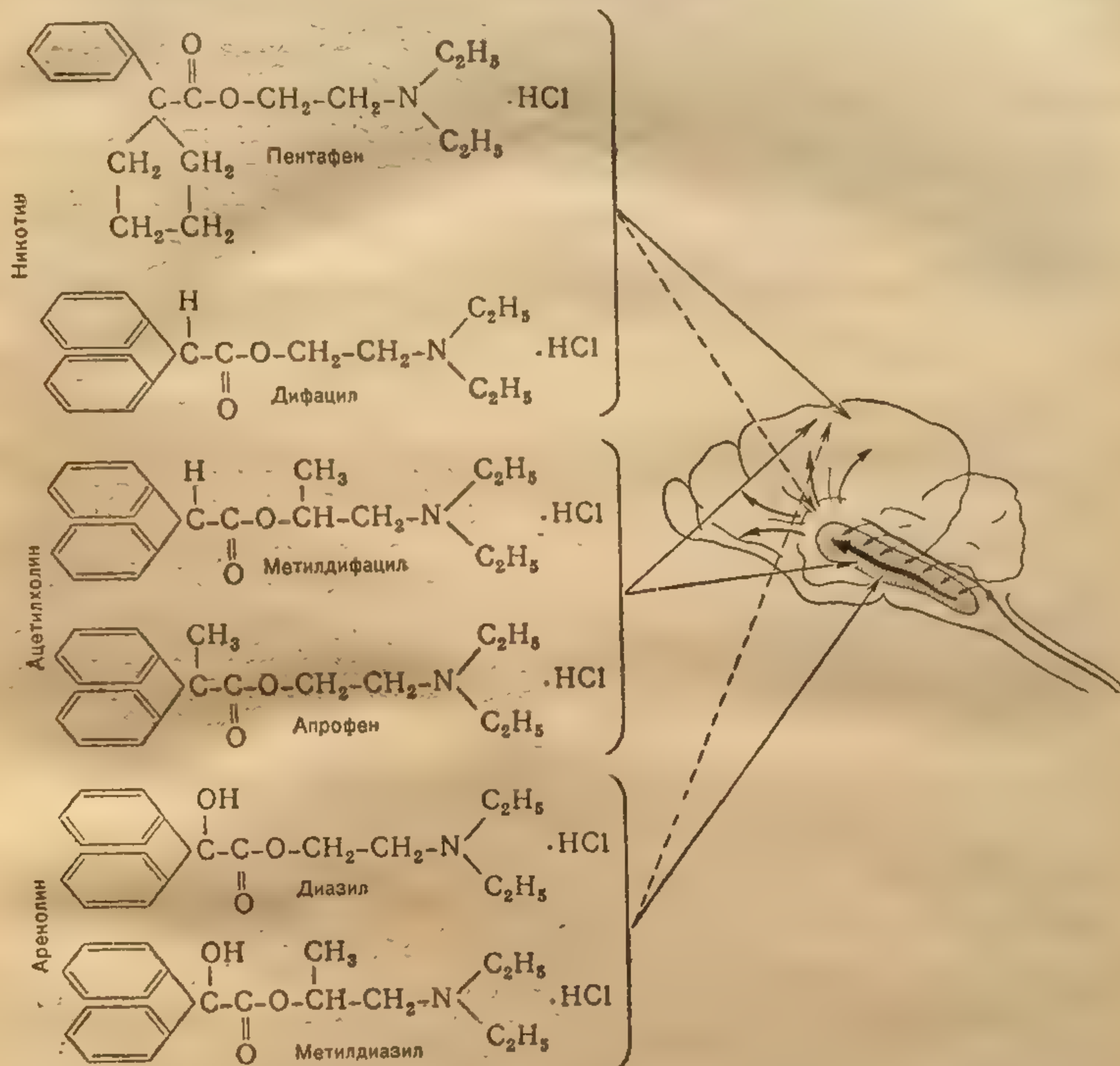


Рис. 2. Схема локализации проявления действия центральных холинолитиков.

рующее влияние главным образом (в первую очередь) на холин-ергические системы коры головного мозга. Другие препараты этой группы занимают промежуточное место. На основании полученных данных была составлена рабочая схема локализации действия центральных холинолитиков и холиномиметиков (рис. 2).

Данные о функциональных изменениях в центральной нервной системе, возникающих под влиянием центральных холинолитиков, могут служить экспериментальным обоснованием для



использования веществ этого ряда в различных областях медицины. Так, например, в психиатрии и невропатологии могут найти применение такие препараты для снижения общей реактивности, эмоциональной напряженности, временного «разобщения» различных отделов мозга, а также при различных нарушениях межцентральных взаимоотношений, в особенности при гиперфункции отдельных образований.

Препараты могут оказаться полезными для снижения напряженности, снятия чувства страха и тревоги при различных сложных обследованиях больных, при подготовке к операциям и проведении последних под местным обезболиванием.

Усиление угасательного торможения под влиянием центральных холинолитиков может быть использовано в терапии заболеваний с нарушением кортико-висцеральных взаимоотношений как способ блокады центрального звена паталогических рефлексов (застойных очагов возбуждения).

Способность центральных холинолитиков снижать возбуждающее влияние морфина при одновременном усилении обезболивающего действия может быть выгодно использована в различных областях медицины. Так, например, больным инфарктом миокарда в качестве обезболивающего можно назначать морфин вместе с метамизилом или другим центральным холинолитиком. Такое сочетание даст выраженный анальгезирующий и седативный эффект без побочного действия морфина (рвоты и т. п.).

Имеются наблюдения, говорящие о том, что при совместном применении морфина с метилдиазилом эйфория не наступает. На основании некоторых экспериментальных исследований и клинических наблюдений можно предполагать, что при длительном назначении таких смесей пристрастие к морфину (морфинизм) будет развиваться медленнее, чем обычно, или не будет развиваться вовсе.

В психиатрии, помимо вышеуказанных случаев, центральные холинолитики могут применяться для купирования абстиненции — как алкогольной, так и морфинной.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕНТРАЛЬНОГО ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АМИЗИЛА И ЕГО ТИОАНАЛОГА

А. М. Кац

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

В литературе имеются отдельные указания на то, что при переходе от сложных эфиров к их тиоаналогам в ряду холинолитических веществ фармакологические свойства вновь получае-



мых соединений усиливаются [7, 8, 9, 111]. Это побудило нас сравнить фармакологическую активность амизила (дiazила) и его тиоаналога — диэтиламиноэтилового S-эфира дифенилокси-тиоуксусной кислоты, который для краткости мы в дальнейшем будем называть тиоэфиром, в их действии на центральную нервную систему.

В первой серии опытов изучалось влияние амизила и тиоэфира на биоэлектрическую активность коры головного мозга кроликов. Опыты проводились на животных с хронически вживлен-

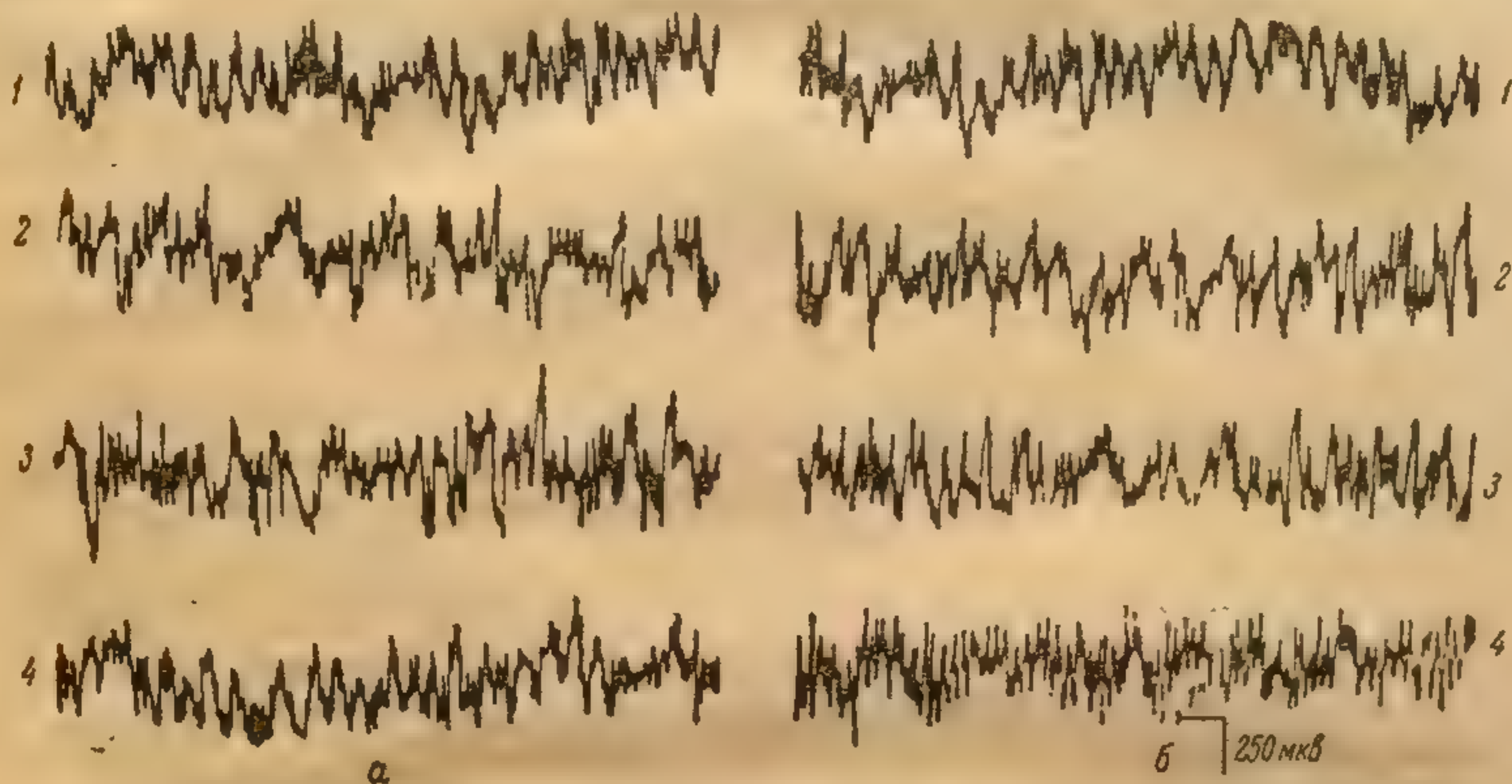


Рис. 1. Сравнительное влияние diazила (а) и тиоэфира (б) на биоэлектрическую активность коры.

1 — ЭЭГ кролика в норме; 2, 3, 4 — соответственно через 5, 7 и 60 мин. после введения испытываемых соединений.

ным в теменную область платиновым электродом. Электрические потенциалы регистрировались на четырехканальном энцефалографе с чернильной записью.

В предварительных опытах было установлено, что препараты уже в дозе 0,5 мг/кг вызывают некоторые изменения в электрокортикограмме, выражавшиеся в периодическом появлении крупных медленных волн.

Биотоки коры кроликов записывали до внутримышечного введения и через 5, 30, 60 минут, и 4 и 24 часа после введения препаратов (5 мг/кг).

Изменения на электрокортикограмме появлялись уже через 5 минут после введения препаратов. Они были принципиально одинаковыми для обоих препаратов (рис. 1) и выражались в появлении крупных медленных волн с ритмом 1—2 колебания в секунду. Количество средних и мелких волн значительно уменьшалось. Отчетливее всего эти изменения на электрокортикограмме наблюдались в интервале 5—60 минут. Через 18—24 часа



после введения амизила характер биоэлектрической активности коры практически полностью восстанавливался и ЭЭГ принимала такой же вид, какой имела до введения препарата.

Электрокортикограмма кроликов через 24 часа после введения тиоэфиров еще значительно отличалась от нормальной, хотя средние и мелкие волны были уже довольно хорошо выражены, однако крупные, медленные волны периодически еще появлялись. Полное восстановление прежнего вида ЭЭГ после введения тиоэфира наблюдалось практически лишь к 36-му часу.

Данные этой серии опытов показали, что тиоэфир и амизил оказывают выраженное действие на биоэлектрическую активность коры головного мозга кроликов. При этом, по длительности действия тиоэфир значительно превосходил амизил.

Ранее нами было показано [92], что оба препарата обладают выраженным антиареколиновым действием, причем активность тиоэфира в подавлении ареколинового гиперкинеза у голубей была более выражена, чем амизила.

Для более полного представления о центральном холинолитическом действии тиоэфира и амизила были поставлены опыты по изучению влияния исследуемых препаратов на эффекты другого холиномиметического вещества — никотина. В работах С. В. Аничкова и М. А. Гребенкиной [15], М. А. Гребенкиной [51] было показано, что развивающееся после введения никотина каталептическое состояние лягушки («поза молещика») возникает в результате возбуждения Н-холинореактивных систем спинного мозга. В. К. Збуржинский [80] использовал эту модель для доказательства антагонизма между холинолитиками и никотином. Нами были поставлены опыты следующим образом: за 15—20 минут до введения никотина в подчелюстной лимфатический мешок лягушки вводился раствор исследуемого препарата. Никотин (основание) вводили в брюшной лимфатический мешок в 0,2%-ном растворе (30  $\gamma$ /г). Во всех контрольных опытах через 1—1,5 минуты после введения никотина у лягушек возникала «поза молещика».

Опыты этой серии показали, что амизил и тиоэфир препятствуют развитию «позы молещика», т. е. предупреждают действие никотина на спинной мозг лягушки. Эффективность амизила в предупреждении каталептического состояния у лягушек после введения им никотина оказалась в  $2\frac{1}{2}$  раза меньшей, чем у тиоэфира. Амизил предупреждал развитие каталепсии в дозе 125  $\gamma$ /г, а тиоэфир — 50  $\gamma$ /г. Таким образом, антагонизм тиоэфира в отношении никотина оказался более выраженным, чем у амизила.

В опытах на кроликах мы попытались выяснить способность холинолитиков предупреждать никотиновый гиперкинез. С этой целью была использована методика Бове-Лонго [190]. Кролику внутримышечно вводили амизил или тиоэфир из расчета 5 мг/кг.



Введение никотина из расчета 0,8 мг/кг кроликам вызывало обычно через 1—2 минуты выраженную гиперкинетическую реакцию. Предварительное введение амизила или тиоэфира вызывало некоторое уменьшение гиперкинеза, причем у тиоэфира этот эффект был выражен более значительно.

Силу действия амизила и тиоэфира на центральную нервную систему оценивали также по их способности изменять болевую реакцию у мышей при раздражении животных электрическим током [269, 270].

На металлическую сетку устанавливали две воронки, под которые помещали по две мыши. Частыми включениями [3—4 раза в секунду] на сетку подавали постоянный ток в 5—15 в., под влиянием которого у мышей возникала болевая реакция. Прерывистое пропускание тока производили до тех пор, пока животные не принимали характерной позы «боксеров», в которой они находились несколько секунд. Включение тока провоцировало животных на драку.

В начале опыта определяли пороговое напряжение тока, при котором возникала болевая реакция у мышей, находившихся под обеими воронками. Затем двум животным вводили физиологический раствор (контроль), а двум другим животным один из исследуемых препаратов (внутрибрюшинно 5 мг/кг). Выраженность реакции мышей на раздражение электрическим током определялась по пятибалльной системе.

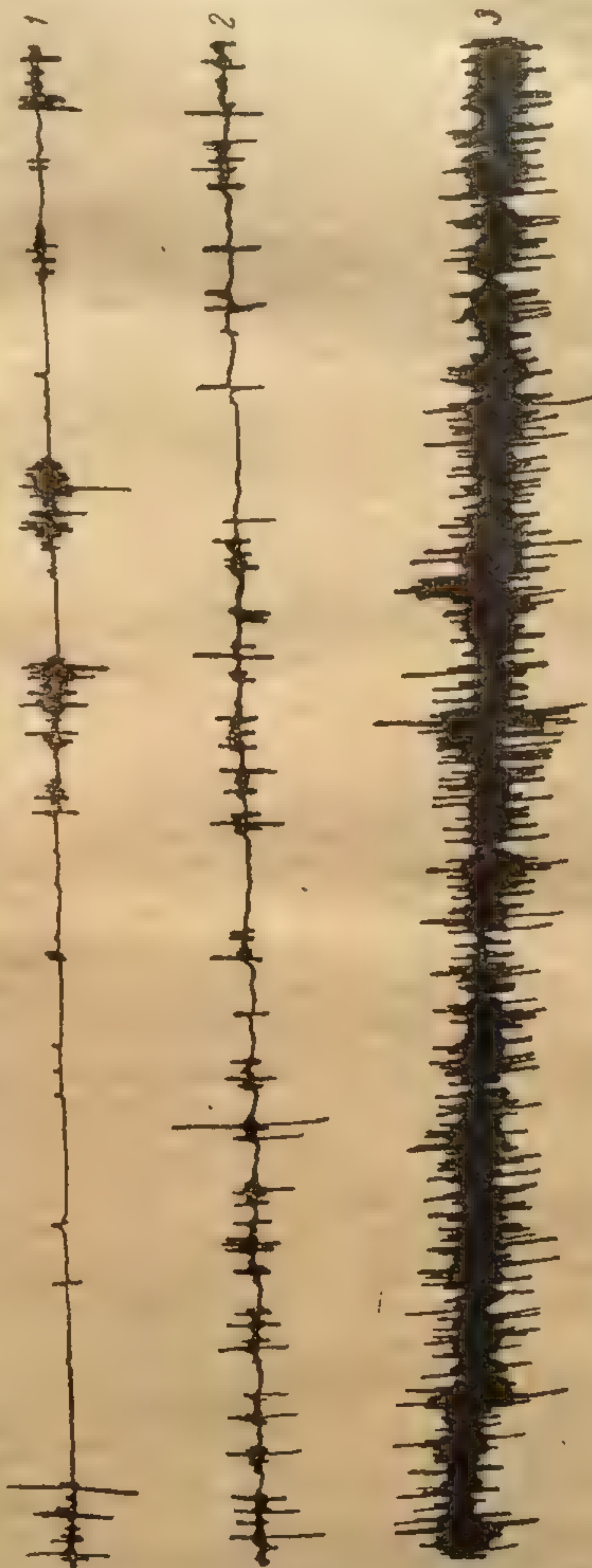


Рис. 2. Влияние холинолитиков на ориентировочную реакцию мышей.

1 — после применения тиоэфира (5 мг/кг); 2 — после применения диазила (5 мг/кг); 3 — контроль.



Предварительное введение амизила или тиоэфира вызывает некоторое уменьшение гиперкинеза, при тиоэфира этот эффект выражен более явно.

Действия амизила на центральную нервную систему также по способности изменять реакцию у мышей раздражении электрическим [69, 270].

Этаплическую сетку представляли две волю которых помещены две мыши. Число включений [3—секунду] на сетку и постоянный ток В., под влиянием у мышей возбудительная реакция. Число пропусков производили до тех пор пока животные не дали характерной «боксиров», в которых находились не более 10 секунд. Включенная провоцировала на драку. В начале опыта определено пороговое напряжение, при котором давала болевая реакция мышцей, находившейся под обеими воронками. Затем двум животным дали физиологический раствор (контроль), а двум дру-

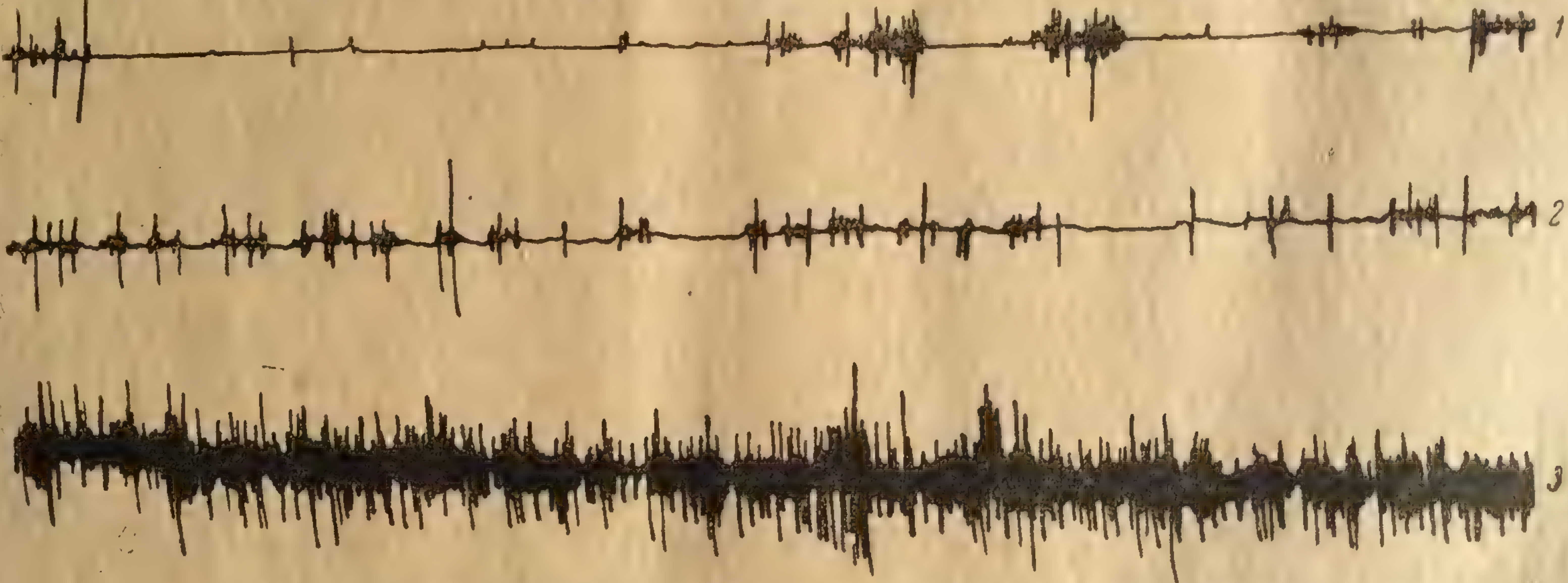


Рис. 2. Влияние холинолитиков на ориентировочную реакцию мышей.

1 — после применения тиоэфира (5 мг/кг); 2 — после применения диазила (5 мг/кг); 3 — контроль.



Опыты показали, что после введения амизила чувствительность к электротоку у подопытных мышей уменьшалась весьма значительно и реакция на раздражение электрическим током возникала лишь при увеличении напряжения до 30—35 в. После введения же тиоэфира эта реакция отмечалась лишь при увеличении напряжения до 45—60 в. Необходимо упомянуть, что такое напряжение тока в отдельных опытах вызывало гибель контрольных животных.

Нами было изучено также влияние амизила и тиоэфира на ориентировочный рефлекс у мышей. Для этого нами была использована установка, смонтированная П. П. Денисенко [71], позволяющая одновременно записывать на одном барабане движение 3—4 мышей, находящихся в одинаковых условиях. Это давало большую возможность для сравнения действия изучаемых препаратов. Первой мыши вводили раствор тиоэфира, второй — амизила, третья мышь служила контролем — ей вводили физиологический раствор.

В этих исследованиях было показано, что оба препарата (в дозе 5 мг/кг внутрибрюшинно) угнетают ориентировочный рефлекс у мышей (рис. 2). Более выраженное угнетение ориентировочного рефлекса наблюдалось после введения тиоэфира.

### Заключение

Результаты наших опытов позволяют заключить, что амизил и тиоэфир обладают выраженным центральным холинолитическим действием: они в нетоксических дозах угнетают биоэлектрическую активность коры головного мозга животных, ориентировочный рефлекс у мышей, оказывают слабое антеникотинное действие. Более выраженным действием как по силе, так и по длительности обладает тиоэфир.

## ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМА ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭФИРОВ БЕНЗИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА

Р. Ю. Ильюченко

Лаборатория фармакологии Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармакологического института (зав. — проф. М. Д. Машковский) и лаборатория фармакологии Института экспериментальной биологии и медицины СО АН СССР (зав. — канд. мед. наук Р. Ю. Ильюченко)

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что диалкиламиноэтиловые эфиры бензиловой кислоты и производные фенотиазина обладают выра-



женным седативным действием. Однако, обладая различными фармакологическими свойствами и относясь к разным группам химических соединений, эти вещества, вероятно, имеют и существенные различия в механизме центрального действия.

Электрофизиологическому анализу механизма центрального действия был подвергнут ряд диалкиламиноэтиловых эфиров бензиловой кислоты с различным алкильным остатком у атома азота (диметиловым — бензацин, диэтиловым — амизил, дипропиловым и дибутиламиноэтиловым) и ряд производных фенотиазина (аминазин, ацетазин, пропазин, дипразин, мепазин).

Проведенное нами [86, 87] электрофизиологическое изучение, так же как и литературные данные в отношении производных фенотиазина [278, 1, 141, 27] и исследование эфиров бензиловой кислоты [181, 227, 268, 55, 56, 57—65], показали, что и та и другая группа веществ вызывает в коре мозга, неспецифических ядрах таламуса и ретикулярной мезенцефалической формации появление медленных высокоамплитудных волн и исчезновение периодов активации электроэнцефалографических низкоамплитудных высокочастотных колебаний, наблюдавшихся у части животных в исходной фоновой кривой. Наряду с этим было выявлено, что препараты ухудшают реакцию «следования» при применении ритмических световых колебаний высокой частоты: мелькающий свет высокой частоты либо совсем не усваивался корой, либо усваивался лишь в начале действия раздражителя, а в ряде случаев имело место и явление трансформации.

При изучении влияния препаратов на реакцию «пробуждения» было выявлено, что после применения в соответствующих дозах пороговое раздражение седалищного нерва либо совсем не вызывало эффекта, либо вызывало лишь незначительные изменения в ЭЭГ, исчезающие после прекращения раздражения (рис. 1). При повышении силы тока эти изменения в ЭЭГ имели место лишь в момент действия раздражителя и то они были значительно ослаблены.

Наблюдаемые изменения биотоков мозга под влиянием изученных веществ позволили выявить количественные различия в длительности и силе их действия. Среди производных фенотиазина наиболее активным оказался ацетазин, далее следует аминазин, пропазин, дипразин и, наконец, мепазин. Диметил- и диэтиламиноэтиловые эфиры бензиловой кислоты (т. е. бензацин и амизил) мало отличаются друг от друга по силе и длительности своего влияния на центральную нервную систему. Дипропиламиноэтиловый эфир значительно менее активен (примерно, в 10 раз), а дибутиламиноэтиловый эфир — практически лишен центрального действия.

Дальнейшие исследования показали, что несмотря на внешне сходную картину изменений ЭЭГ при действии той и другой



группы соединений механизм центрального действия этих веществ различен.

В настоящее время многочисленными исследованиями установлено, что в механизме действия производных фенотиазина определенную роль играет их влияние на ретикулярную формацию ствола мозга. Меньше исследований было проведено в этом отношении с эфирами бензиловой кислоты, хотя ряд работ [268, 58, 59, 66, 69] убедительно показывает участие ретикуляр-

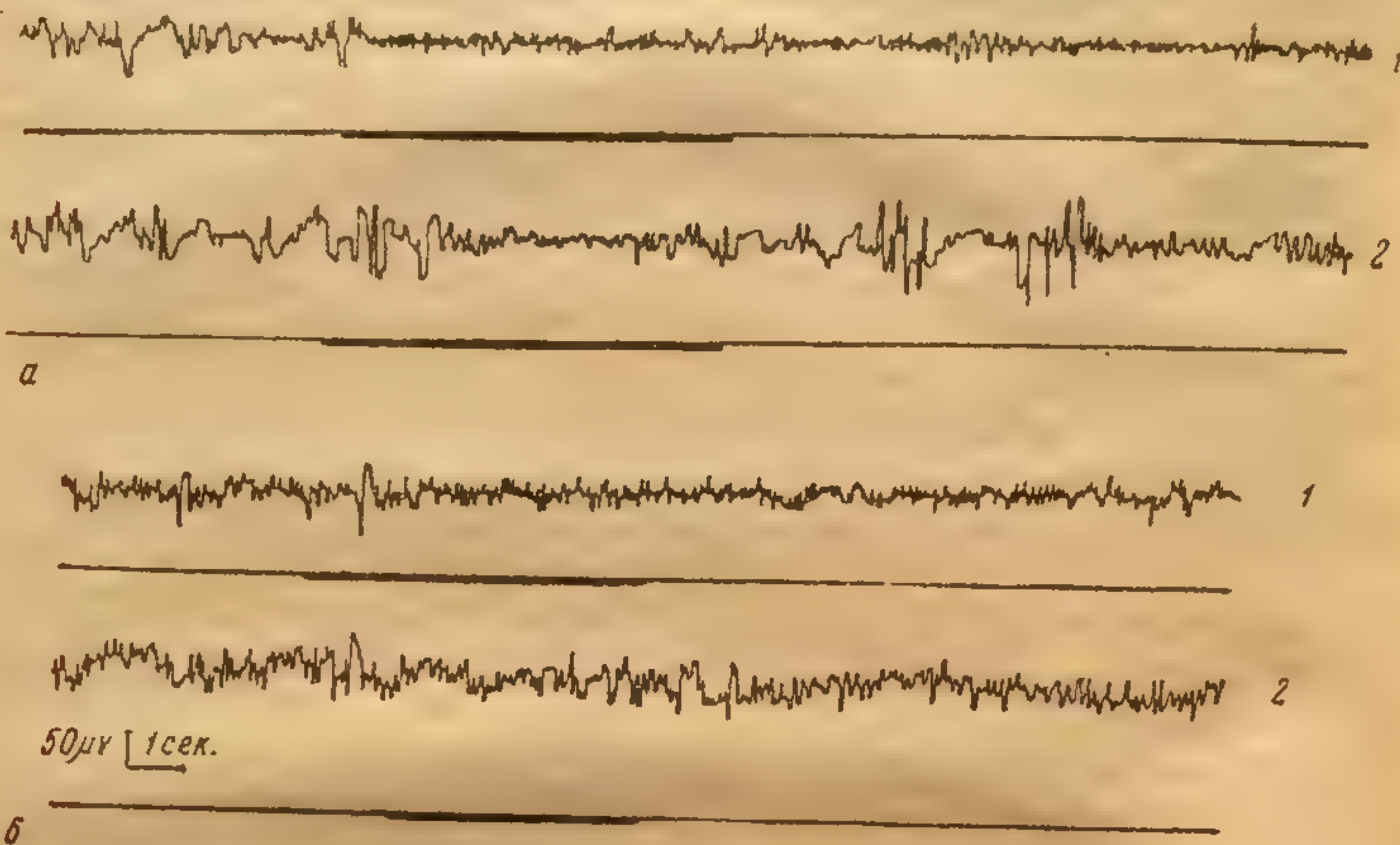


Рис. 1. Влияние пропазина и бензацина на реакцию «пробуждения» у кошки при раздражении седалищного нерва прямоугольными электрическими импульсами.

Сверху вниз: ЭЭГ левой сенсо-моторной области коры мозга, отметка раздражения; а — до введения; б — через 30 мин. после внутривенного введения препарата. 1 — опыт с пропазином, 2 — опыт с бензацином.

ной формации в механизме действия и эфиров бензиловой кислоты. Однако блокирование реакции «пробуждения» этими двумя группами веществ весьма трудно понять, исходя из существующих гипотез о наличии различных реактивных элементов в ретикулярной формации ствола мозга.

В настоящее время существуют две точки зрения о химической чувствительности нервного субстрата ретикулярной формации ствола мозга, участвующего в механизме активации корковой деятельности. Одни авторы [188, 20, 19, 264, 193] придерживаются взгляда об адренергической, другие [262, 211, 283] о холинергической природе этой формации. Каждая из этих гипотез в какой-то степени позволяет понять механизм действия либо центральных адренолитиков, либо центральных холинолитиков.



Работами Брэдли и Моллика [196] показано, что активность клеток ретикулярной формации ствола мозга изменяется как при введении адреналина, так и ацетилхолина, но до настоящего времени вопрос о роли холинореактивных систем в ретикулярной формации ствола мозга далеко не решен. Гипотеза о холинергической природе мезодиэнцефалической активирующей системы была выдвинута в 1955 г. Ринальди и Химвичем. Эта гипотеза в дальнейшем была поддержана Эксли, Флемингом и Экспелином [211], Уайтом и Денно [284], Уайтом и Бояджи [283]. Однако отсутствие данных о предельном уровне сечения, при котором еще наблюдается активация ЭЭГ под влиянием холинергических веществ, позволило Брэдли и Кей [195] высказать мнение, что эти вещества оказывают действие не на мезенцефалическую ретикулярную формацию, а в пределах диффузной таламической проекционной системы, возможно и на более высоком уровне.

Для подтверждения наличия и выяснения роли холинореактивных систем в ретикулярной формации ствола мозга большое значение имело выявление критического уровня сечения ствола мозга, при котором еще можно наблюдать активацию ЭЭГ при действии холинергических веществ. Для этой цели нами [103] было проведено изучение действия галантамина и эзерина у кошек при перерезках мозга на различном уровне (см. рис. 2).

При *encephale isolé* (пересечение между  $C_1$  и  $C_2$ ) электроэнцефалографическая картина сходна с картиной, наблюдавшейся обычно в условиях острого опыта у кураризированных животных. У таких животных галантамин (2—3 мг/кг) и эзерин (0,005—0,1 мг/кг) оказывают в основном такой же эффект, что и у животных с интактным мозгом.

Для картины биоэлектрической активности коры больших полушарий мозга животных с *cerveau isolé* (рис. 3, 1) характерно наличие медленных волн (1—3 кол./сек.) большой амплитуды, чередующихся с веретенами.

Введение галантамина и эзерина животным с *cerveau isolé* также вызывает активацию ЭЭГ, как и при интактном мозге (рис. 3, 2). Однако необходимо отметить, что для получения активирующего эффекта на *cerveau isolé* требуются несколько большие дозы препаратов (4—6 мг/кг галантамина и 0,3—

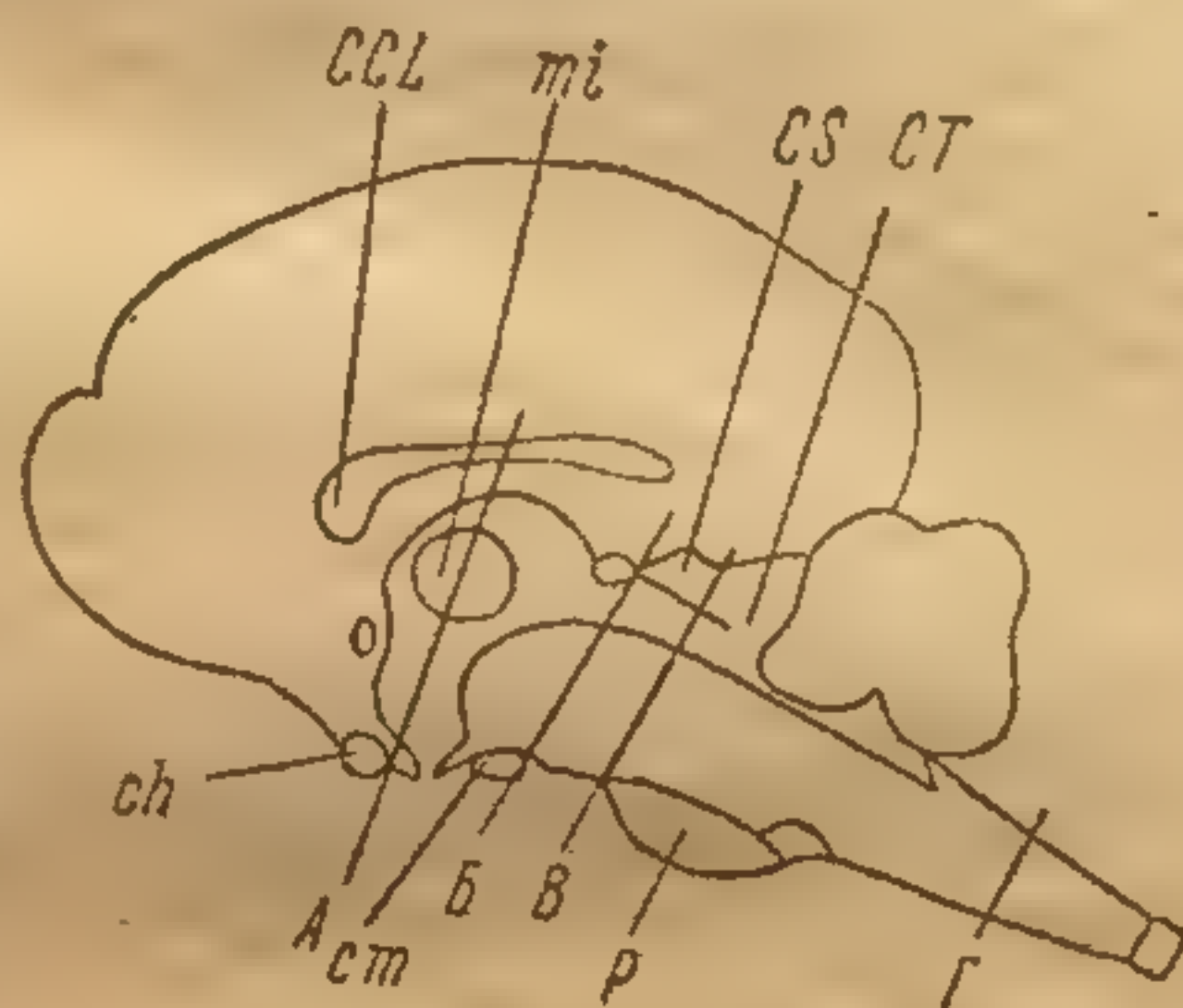


Рис. 2. Схема сечения мозга кошки.

CS и CT — colliculus superior и inferior corpora quadrigemina; ch — chiasma opticum; CCL — corpus callosum; cm — corpus mamillare, mi — massa intermedia, P — pons, A, B, B, Г — плоскости перерезки мозга.



0,4 мг/кг эзерина), чем у животных с интактным мозгом. Эффект активации корковой деятельности при введении антихолинэстеразных веществ наблюдается и при несколько более высоком

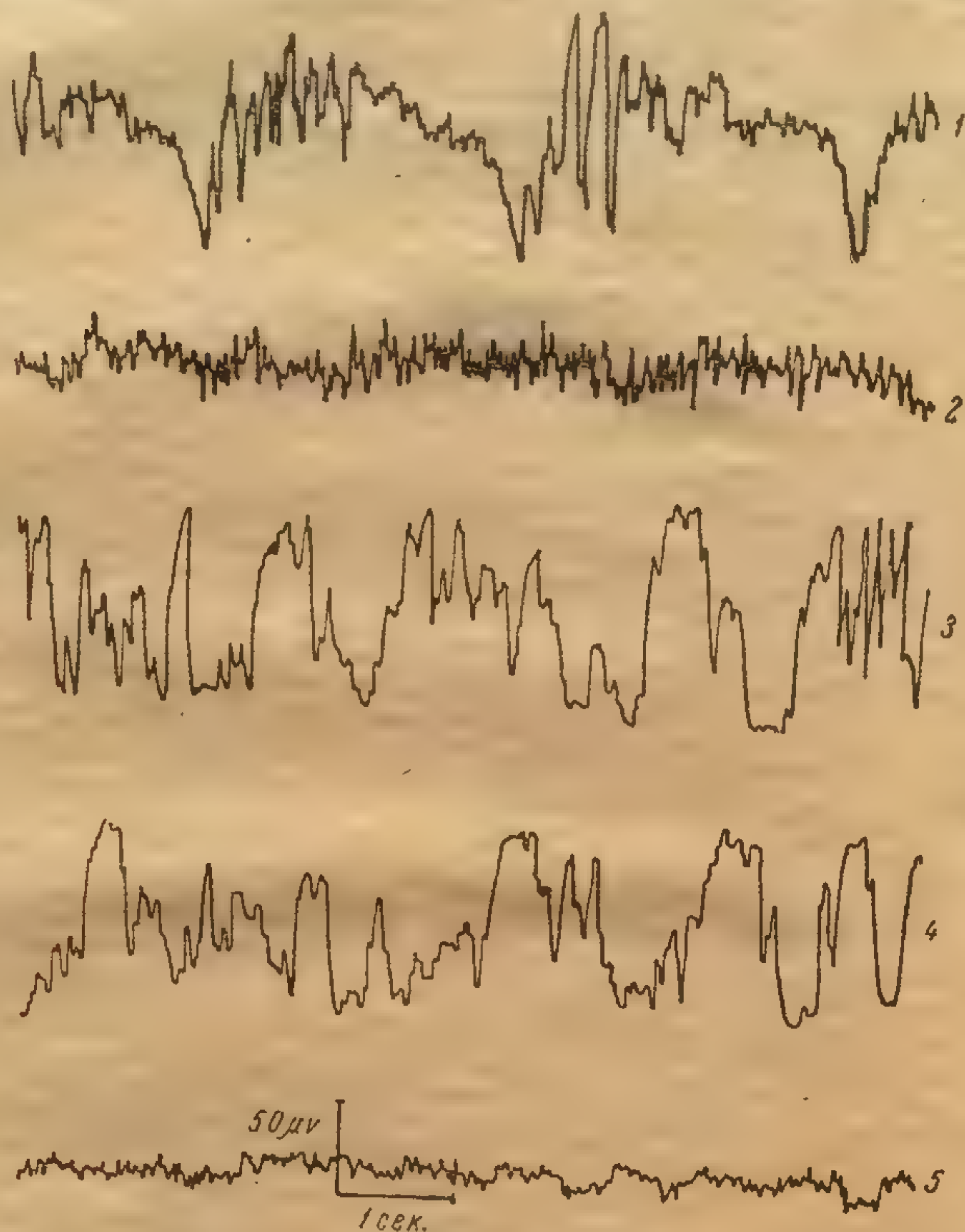


Рис. 3. ЭЭГ кошки *cerveau isolé*. Левая сенсо-моторная область коры мозга.

1 — до введения; 2 — после внутривенного введения галантамина в дозе 5 мг/кг; 3 — после внутривенного введения амиазины в дозе 1 мг/кг; 4 — после повторного внутривенного введения галантамина в дозе 10 мг/кг; 5 — после внутривенного введения фенамина в дозе 5 мг, кг.

сечении среднего мозга (между плоскостями Б и В, рис. 2), но для этого требуются в 2—3 раза дозы больше, чем у животных с интактным мозгом.

При сечениях ствола мозга, расположенных более рострально, по линии, соединяющей передний край четверохолмия и достигающей основания мозга позади *corp. mamillare* (плоскость



Б, рис. 2), электроэнцефалографическая картина близка по характеру с *cerveau isolé*. Введение таким животным даже больших доз галантамина (10—12 мг/кг) активации ЭЭГ не вызывало; эзерин в таких случаях также не оказывал активирующего эффекта. В то же время такие периферические эффекты действия галантамина и эзерина, как фибрилляция мышц, отчетливо наблюдались и при высоких сечениях мозга, так же как и при *cerveau isolé*.

Отсутствие активирующего действия антихолинэстеразных веществ при высоких сечениях мозгового ствола нельзя объяснить нарушением кровообращения в вышележащих от сечения областях. Достаточно сечение произвести на несколько миллиметров более каудально, как этот эффект отчетливо наблюдается, хотя кровоснабжение по существу одинаковое. Кроме того, введение в вену коразола таким животным после кураризации вызывает характерную электрографическую картину судорожного припадка. И, наконец, при внутрикаротидном введении метиленовой сини она достигает областей мозга выше перерезки.

Таким образом, наши данные с перерезкой ствола мозга на различных уровнях, и в частности при отсечении среднего мозга, показывают, что активацию корковой деятельности, наблюдаемую при введении антихолинэстеразных веществ, нельзя объяснить влиянием этих веществ на вышележащие области мозга, в том числе и на диффузную таламическую проекционную систему, как это предполагают Брэдли и Кей. Проведенные исследования показывают, что активация корковой деятельности при введении антихолинэстеразных веществ (галантамина и эзерина) имеет место лишь при сохранении связей коры со средним мозгом, что позволяет говорить о наличии холинергических структур в ретикулярной формации среднего мозга.

По-видимому, уменьшением числа оставшихся холинергических элементов при перерезке среднего мозга можно объяснить и повышение необходимой дозы антихолинэстеразных веществ, тем большее, чем роstralнее расположен разрез.

Исходя из приведенных выше данных, особый интерес представляло изучить действие эфиров бензиловой кислоты, обладающих центральным влиянием, и производных фенотиазина на активирующие эффекты антихолинэстеразных и адренопозитивных веществ у животных с интактным мозгом и при различных уровнях сечения ствола мозга [87].

У интактных животных введение амизила (1—2 мг/кг в вену) полностью снимало активацию ЭЭГ, вызываемую галантамином (3 мг/кг), частые волны низкого вольтажа сразу же после введения амизила сменялись медленными высокоамплитудными волнами; при этом имело место ухудшение «следования» на частые световые мелькания и блокирование реакции «пробуждения» на раздражение электрическим током седалищного нерва. Вве-



дение галантамина в той же дозе после амизила вновь вызывало активацию ЭЭГ, улучшение «следования» на ритмический свет высокой частоты и снижение порогов реакции «пробуждения» на раздражение седалищного нерва электрическим током, т. е. имел место двусторонний антагонизм. В опытах на кроликах с интактным мозгом антагонизм между амизилом и нивалином (галантамином) в отношении влияния на фоновую биоэлектрическую активность мозга был описан Д. С. Пасковым [129] и П. П. Денисенко [59, 65].

В дальнейших опытах было выявлено, что аминазин (5 мг/кг), блокирующий ядернореактивные системы ретикулярной формации ствола мозга [226] не оказывал никакого влияния на активацию, вызываемую галантамином (3 мг/кг).

Отсутствие действия аминазина на активацию, вызванную эзеринном у животных с интактным мозгом, наблюдали Брэдли и Хенс [194], Уайт и Бояджи [283].

Интересно отметить, что как предварительное, так и последующее введение аминазина (5 мг/кг) не оказывало существенного влияния на общее поведение животных, измененное галантамином; как и при применении одного галантамина у кошек, вначале появлялась настороженность, затем постепенно развивалось состояние двигательного беспокойства. Временами без внешнего повода кошка изгибала спину дугой, шерсть вставала дыбом, уши были прижаты к голове, иногда кошка отпрыгивала, как будто перед ней что-то появилось; наблюдалось стремление залезать в темные и узкие места. На внешние раздражители животное почти не реагировало, а если и реагировало, то неадекватно: показ мыши вызывал резкую оборонительную реакцию; животное не ело.

Наблюдались и локомоторные нарушения: при движении животное каталось, чесательные движения производились в воздухе.

Наряду с общим нарушением поведения, наблюдались и изменения вегетативных функций в виде одышки, расширения зрачков, обильной саливации, дефекации.

Особый интерес представляло изучить действие эфиров бензиловой кислоты на активирующий эффект антихолинэстеразных веществ при различных сечениях мозга.

Учитывая подобное действие антихолинэстеразных веществ на холинергические нейроны среднего мозга, можно было ожидать, что вещества, блокирующие центральные холинореактивные системы, снимут их активирующий эффект и при *serveau isolé*, а также и при несколько более высоких сечениях, когда эти вещества еще оказывают свое действие.

Действительно, введение амизила (см. рис. 3, 3) полностью снимало активирующее действие галантамина и эзерина. Что же касается аминазина, то такого влияния в отношении снятия



активирующего действия антихолинэстеразных веществ при различных уровнях сечения мозга, так же как и у животных с интактным мозгом, он не оказывал.

В этих опытах был отмечен интересный факт. После введения амизила (1 мг/кг) вызвать активацию ЭЭГ (см. рис. 3, 4) нельзя было даже большими дозами галантамина (до 12 мг/кг), не вызывал активации в этих условиях и эзерин. Можно предположить, что уменьшение числа холинергических элементов ретикулярной формации в результате сечения среднего мозга способствует тому, что при введении тех же доз амизила наступает полная их блокада.

Если затем в этих же опытах (вслед за амизилом и галантамином, который не вызывал активирующего эффекта) ввести фенамин (см. рис. 3, 5), то сразу наблюдалось появление низкоамплитудных высокочастотных колебаний. Эта активация ЭЭГ имела место как на *seveau isolé*, так и при несколько более роstralных перерезках, не доходящих до линии Б (см. рис. 2). На этот факт необходимо обратить особое внимание, так как он затрагивает пока еще совершенно не изученную проблему о путях активации корковой деятельности со стороны ретикулярной формации и об участии на различных этажах этих путей холино- и адренергических элементов.

Введение аминазина при этих уровнях сечений, так же как и у животных с интактным мозгом, блокирует активирующий эффект фенамина.

Таким образом, в определенных условиях опыта нам удалось выявить, с одной стороны, активацию ЭЭГ ретикулярной формации адренергическим веществом фенамином в условиях полной блокады холинергических элементов среднего мозга, с другой, активацию ЭЭГ антихолинэстеразными веществами при наличии блокады адренергических элементов. И даже, больше того, на фоне такой блокады отчетливо наблюдается антагонизм антихолинэстеразных веществ и центральных холинолитиков.

Следовательно, полученные данные показывают, что холинергические элементы мезенцефалической ретикулярной формации несомненно играют определенную роль в механизме активации ЭЭГ. Однако, вряд ли правы Ринальди и Химвич, Уайт, Эксли и др., считающие, что восходящая активирующая система в основном холинергична, а адренергические элементы не играют существенной роли.

Полученные нами данные показывают, что в активации корковой деятельности холинергические нейроны ретикулярной формации, по-видимому, принимают участие наряду с адренореактивными системами. В свете этого положения кажется становится более понятным, почему аминазин, блокирующий адренореактивные структуры ретикулярной формации ствола мозга, снимает эффект активации, вызываемой фенамином, но не



влияет на активацию, вызываемую галантамином и эзерином. И в то же время в описанных выше условиях эксперимента при полной блокаде холинореактивных структур ретикулярной формации среднего мозга холинолитическим веществом амизилом, возбуждение адренергических структур фенамином вызывало выраженный эффект активации ЭЭГ.

Хотелось бы надеяться, что выдвигаемое положение об участии в механизме активирующего влияния ретикулярной формации на корковую деятельность как адренергических, так и холинергических элементов может помочь глубже понять механизм центрального действия эфиров бензиловой кислоты, оказывающих угнетающий эффект на холинореактивные системы ретикулярной формации среднего мозга, и производных фенотиазина, угнетающих адренореактивные системы этого образования.

## ИЗМЕНЕНИЕ СПЕКТРА РЕАКТИВНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ ПРИ ДЕЙСТВИИ ВЕЩЕСТВ, БЛОКИРУЮЩИХ АДРЕНО- И ХОЛИНОРЕАКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СИНАПСОВ МОЗГОВОГО СТВОЛА

*Ю. М. Пратусевич и Ф. Ф. Маломуж*

Академическая группа действ. чл. АМН СССР, проф. Г. Н. Сперанского и ушное отделение детской клинической больницы № 9 им. Дзержинского (зав. отд. < Ф. Ф. Маломуж), Москва.

Несколько лет тому назад нами было показано, что исследование корковой динамики при умственном утомлении у детей, проведенное классическим методом секреторных рефлексов, выявляет нарушение баланса основных нервных процессов в сторону торможения [139]. Такое изучение деятельности головного мозга с помощью условных рефлексов позволяло описывать и анализировать деятельность коры больших полушарий, другими словами это был так называемый анализ по горизонтали.

Изучение тонких функциональных сдвигов в головном мозгу ребенка методом электроэнцефалографии до сих пор не проводилось в связи с методическими трудностями. Между тем, непосредственное наблюдение электрических потенциалов мозга ребенка и их динамики под воздействием различных естественных и фармакологических факторов было чрезвычайно заманчивым. Ритмическая световая стимуляция позволяет вызывать реактивные потенциалы, которые чрезвычайно тонко характеризуют уровень синаптических передач коры и подкорковых образований. Используя метод реактивных потенциалов, мы



впервые смогли наблюдать изменения электрической реактивности мозга ребенка под влиянием умственного утомления [140]. Такое энцефалографическое изучение реактивных потенциалов позволяло описывать и анализировать деятельность коры и нижележащих подкорковых образований и мозгового ствола (через который прежде всего проходят афферентные импульсы, вызванные световыми стимулами). Другими словами, это был так называемый анализ работы мозга по вертикали.

Однако анализ спектра реактивных потенциалов головного мозга, проводившийся как в нашей работе, так и в работах других авторов [242, 82, 115, 95, 152 а, б], не устранял субъективности в оценке деятельности мозга.

Лишь модифицировав метод реактивных потенциалов по Ловеллу и Доссетту, мы получили однозначные величины мозговой деятельности в параметрах коэффициента синхронизации (К) и общей энергии (А) синхронизированных (реактивных) потенциалов, которые адекватно отражали уровень синаптических передач в головном мозгу ребенка. Основным результатом работы сводился к тому, что в однозначных величинах была проанализирована динамика реактивных потенциалов в ЭЭГ ребенка при утомлении и выявлена их главная тенденция. Она заключалась в увеличении коэффициента синхронизации и энергии синхронизированных колебаний [153].

Основываясь на данных отечественных и зарубежных авторов о потенцировании действия анестетиков и анальгетиков нейрореплегическими веществами [73, 116], мы решили с целью снятия страха у детей при операциях, усиления и продления обезболивающего действия новокаина в условиях отоларингологической клиники использовать нейрореплегическое вещество из группы производных фенотиазина — отечественный препарат пропазин (промазин).

Применив метод реактивных потенциалов, мы смогли вести анализ работы мозга («по вертикали»), учитывая влияние пропазина на изменение уровня синаптических передач в ретикулярной формации ствола мозга.

Особенности действия пропазина делали желательным его применение для потенцированной анестезии в отоларингологической клинике у детей 11—15 лет. При помощи электрофизиологического анализа реактивных потенциалов мозга определялись минимальные эффективные дозы пропазина при введении препарата внутрь и внутримышечно. Последний давался внутрь в дозе от 15 до 50 мг или от 12,5 до 50 мг внутримышечно в 2,5%-ном растворе, что соответствовало 0,5—1,0 мг пропазина на килограмм веса ребенка. Препарат в этих дозах оказывал следующее действие: а) усиливал и продлевал местное обезболивание; б) снимал чувство страха и синдром тревожного напряжения и беспокойства; в) полностью сохранял сознание;



г) предупреждал рвоту при операции; д) вызывал определенные сдвиги ЭЭГ.

Реактивные потенциалы головного мозга исследовались на 8-канальном электроэнцефалографе фирмы «Альвар» с фотостимулятором той же фирмы. Исследование производилось до и спустя 40 минут после введения пропазина.

На фоне выраженного клинического действия пропазина, примененного в незначительных дозах, было обследовано 26 детей. Из них у 16 детей (61,6%) энергия синхронизированных колебаний и коэффициент синхронизации возрос под воздействием пропазина, у 5 детей (19,2%) оба этих показателя реактивных потенциалов мозга после пропазина существенно не изменились, у остальных 5 детей (19,2%) указанные показатели понизились.

Рассмотрим в качестве примера анализ действия пропазина на двух больных.

На рис. 1 приведен конкретный случай воздействия пропазина на реактивные потенциалы мозга у Тани С., 15 лет. На рис. 1, а видна запись реактивных потенциалов в пяти затылочных отведениях при стимуляции ритмическим светом 13 гц. Кожно-гальваническая реакция (РРО) выражена незначительно. 50 мг пропазина, введенные внутримышечно, полностью сняли чувство страха перед операцией и вызвали чувство успокоения. В фоне ЭЭГ (рис. 1, б) появились участки альфа-ритма, который до этого отсутствовал, амплитуда реактивных потенциалов увеличилась. Амплитуда РРО стала резко выраженной. Анестезия новокаином была абсолютной, после операции отсутствовал период обострения чувствительности, наступающий обычно с прекращением действия новокаина. Блокада адренореактивных систем центральных синапсов мозга пропазином привела, как видно из анализа реактивных потенциалов, представленного графически (рис. 1, 1, 2), к увеличению коэффициента синхронизации и энергии синхронизированных колебаний по всему спектру частот реактивных потенциалов мозга.

Полученный фактический материал согласуется с данными наших работ по изучению умственного утомления у детей. Мы уже указывали [153] на существование корреляции между описанными нами тормозными фазами в больших полушариях мозга и улучшением процессов синхронизации при умственном утомлении у детей.

Как показал Делл и соавторы [204], Ротбаллер [264], а в последнее время П. К. Анохин [20], восходящая ретикулярная система имеет адренергические и холинергические звенья.

В клиническом плане важно было воздействовать на проведение болевой чувствительности. Учитывая, что пути ее проведения переключаются через ретикулярную формацию [200, 247], было интересно выключать раздельно адренергические и холи-

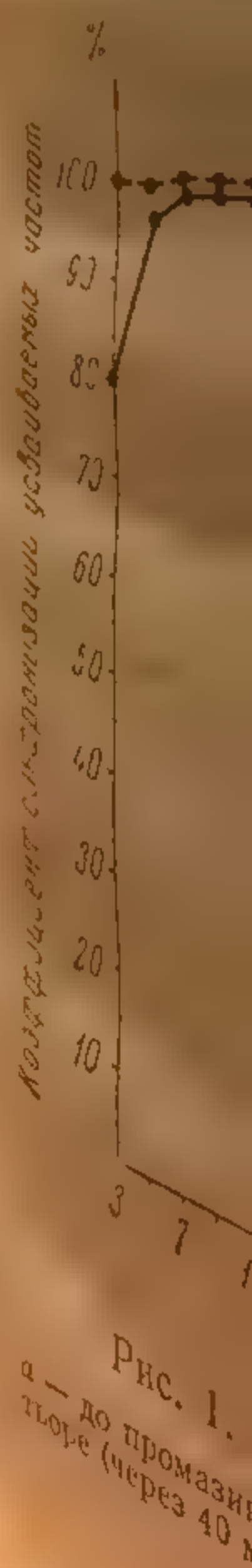


Рис. 1.  
а — до пропазина  
б — через 40 мин



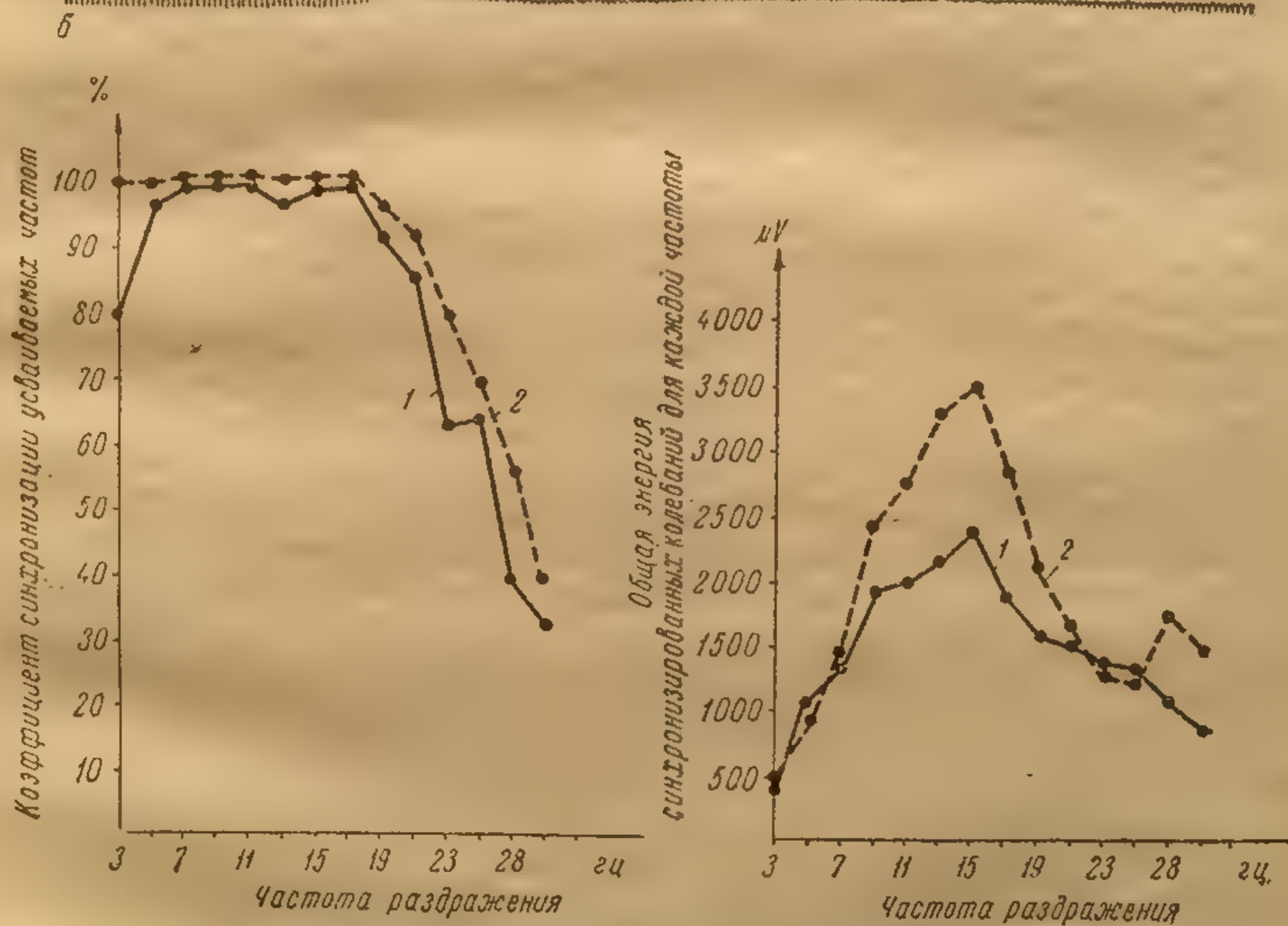
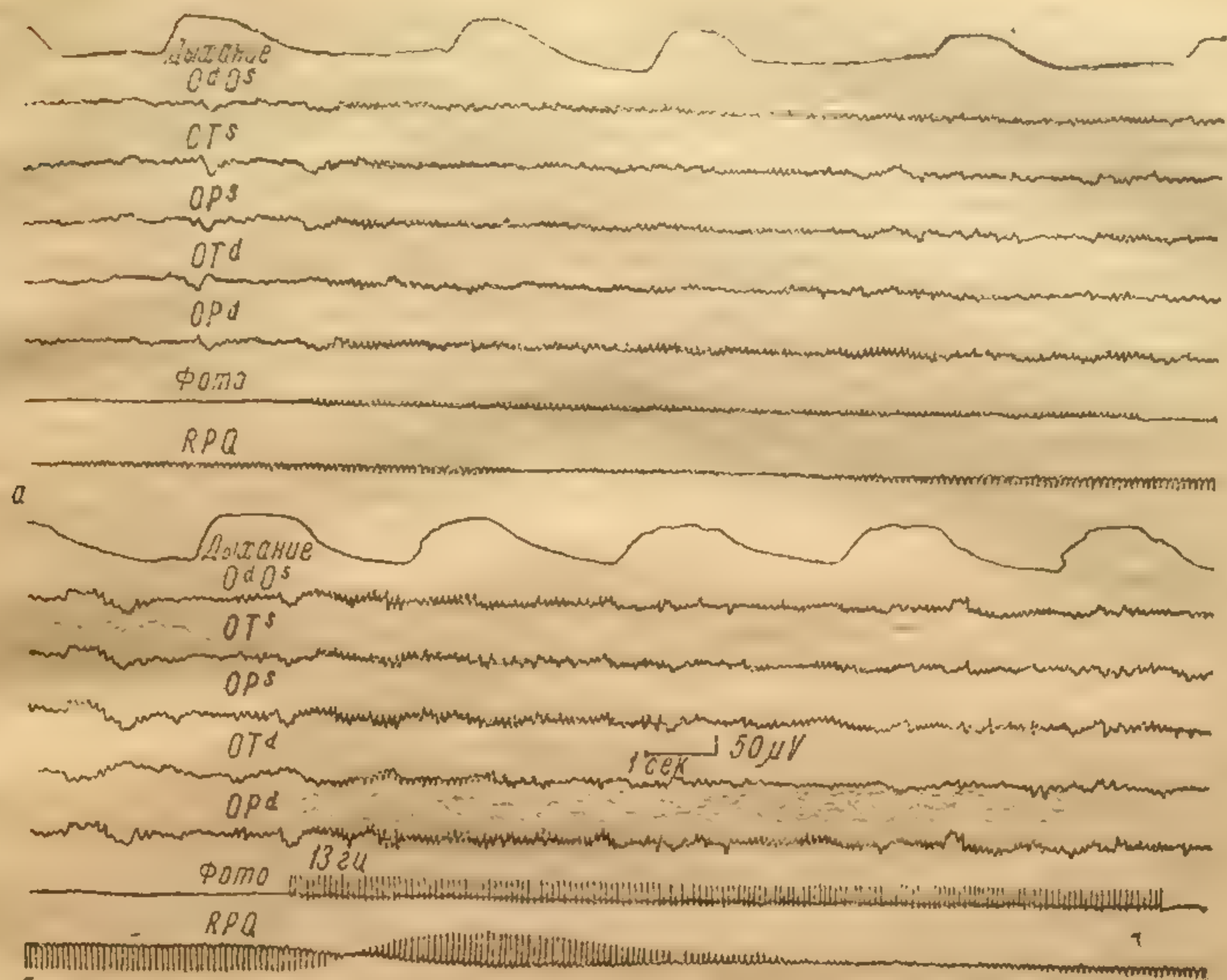


Рис. 1. Исследование реактивных потенциалов Тани С., 15 лет.

а — до промазина; б — после внутримышечного введения 50 мг промазина в 2,5%-ном растворе (через 40 мин. после инъекции). Графики исследования: 1 — до промазина; 2 — через 40 мин. после введения промазина.



нергические системы ее. От последней, по-видимому, зависит протопатическая чувствительность, реакция пробуждения и состояние настороженности. Вопрос о механизме изменения синхронизации реактивных потенциалов мозга встал перед нами уже при изучении умственного утомления. Л. А. Алексеева из нашей лаборатории специально провела изучение реактивных потенциалов мозга при состоянии сонливости, вызванной приемом внутрь барбитала в дозе 100 мг. Она констатировала улучшение процессов синхронизации не только при умственном утомлении, но и при тормозных состояниях, вызванных барбиталом. Легкую сонливость дети обычно испытывали и при действии пропазина.

Основываясь на данных исследований с пропазином мы пришли к заключению, что болевая протопатическая чувствительность, реакция пробуждения и реакция настороженности предупреждаются блокирующим веществом, а улучшение процессов синхронизации не зависит непосредственно от коры больших полушарий. Пропазин, по-видимому, воздействует на проведение болевой чувствительности, так как он блокирует адренергические синапсы ретикулярной формации, которая участвует в проведении болевых импульсов через мозговой ствол, как на это указывалось выше.

Исследование холинергических синапсов ретикулярной формации могло принести новые данные по механизму синхронизации реактивных потенциалов мозга.

Поэтому в поисках сильнодействующих препаратов с менее значительным побочным эффектом, чем у препаратов фенотиазинового ряда, по рекомендации П. П. Денисенко, мы остановились на группе так называемых центральных холинолитиков. Они блокируют передачу нервных импульсов в холинореактивных системах центральных синапсов. Основываясь на данных П. П. Денисенко [59—69], подробно изучившего фармакологию центральных холинолитиков, мы выбрали из препаратов этой группы амизил (диазил).

Обладая весьма сильным центральным холинолитическим действием преимущественно на М-холинергические синапсы ретикулярной формации среднего мозга, амизил имеет большую терапевтическую широту, значительно усиливает и продляет действие анальгезирующих и местноанестезирующих веществ, снимает чувство страха, синдром тревожного напряжения и беспокойства.

Указанные свойства амизила обусловили его применение для потенцированной анестезии у детей той же возрастной группы, которой давался пропазин.

Используя электроэнцефалографический анализ реактивных потенциалов мозга, мы определили минимально эффективные дозы амизила — внутрь. Последний давался в таблетках (по 0,002) в дозе от 0,2 до 0,6 мг однократно, в зависимости от



возраста, веса и индивидуальных особенностей нервной системы ребенка. Доза амизила на 1 кг веса была от 5 до 10  $\mu$ . Эти дозы оказывали действие аналогичное пропазину, употреблявшемуся в значительно больших (в 100 раз) дозах.

На фоне выраженного клинического действия амизила было обследовано 30 детей. Через 40 минут после приема амизила энергия синхронизированных колебаний и коэффициент синхронизации возросли под влиянием препарата у 22 детей (73,4%). У 7 детей (23,3%) оба этих показателя реактивных потенциалов до и после применения амизила существенно не изменились, у 1 ребенка (3,3%) указанные показатели понизились.

На рис. 2 приведено наблюдение над действием амизила на реактивные потенциалы у Гали С., 14 лет. На рис. 2, а видна запись реактивных потенциалов в ответ на стимуляцию ритмическим светом частотой 15 гц до приема амизила, при этом резко выражена ориентировочная РРО в ответ на раздражение прерывистым светом. Назначение 0,4 мг амизила внутрь полностью сняло чувство страха, синдром тревожного напряжения и беспокойства во время операции. На электроэнцефалограмме зарегистрировано улучшение усвоения ритмов светового раздражения и увеличения амплитуды реактивных потенциалов мозга (рис. 2, б). Ориентировочная кожно-гальваническая реакция на ритмический свет угасла, дыхательная кривая стала более плавной. Анестезия новокаином была полной; после новокаина отсутствовал период обострений чувствительности. Блокада М-холинореактивных систем синапсов ретикулярной формации ствола мозга амизилом, как видно из анализа, представленного графически (рис. 2, 1, 2), вызвала значительное увеличение коэффициента синхронизации и энергии синхронизированных колебаний по всему спектру частот реактивных потенциалов головного мозга.

Сравнение дозировок адренолитических и холинолитических веществ, сопоставление изменений электроэнцефалографических параметров (коэффициента синхронизации и энергии синхронизированных потенциалов) свидетельствуют, что блокада М-холинореактивных систем центральных синапсов у детей дает больший эффект, чем соответствующая блокада адренореактивных систем ретикулярной формации. Дозировка нейроплегика фенотиазинового ряда почти в 100 раз превышала дозу центрального холинолитика. При этом увеличение исследуемых электроэнцефалографических параметров под воздействием пропазина наблюдалось у 61,6%, а при назначении амизила — у 73,4% обследуемых детей. Уменьшение этих параметров при блокаде пропазином было в 19,2%, а при блокаде амизилом в 3,3% случаев. Увеличение самих электроэнцефалографических параметров было более значительно на фоне действия амизила, чем пропазина.



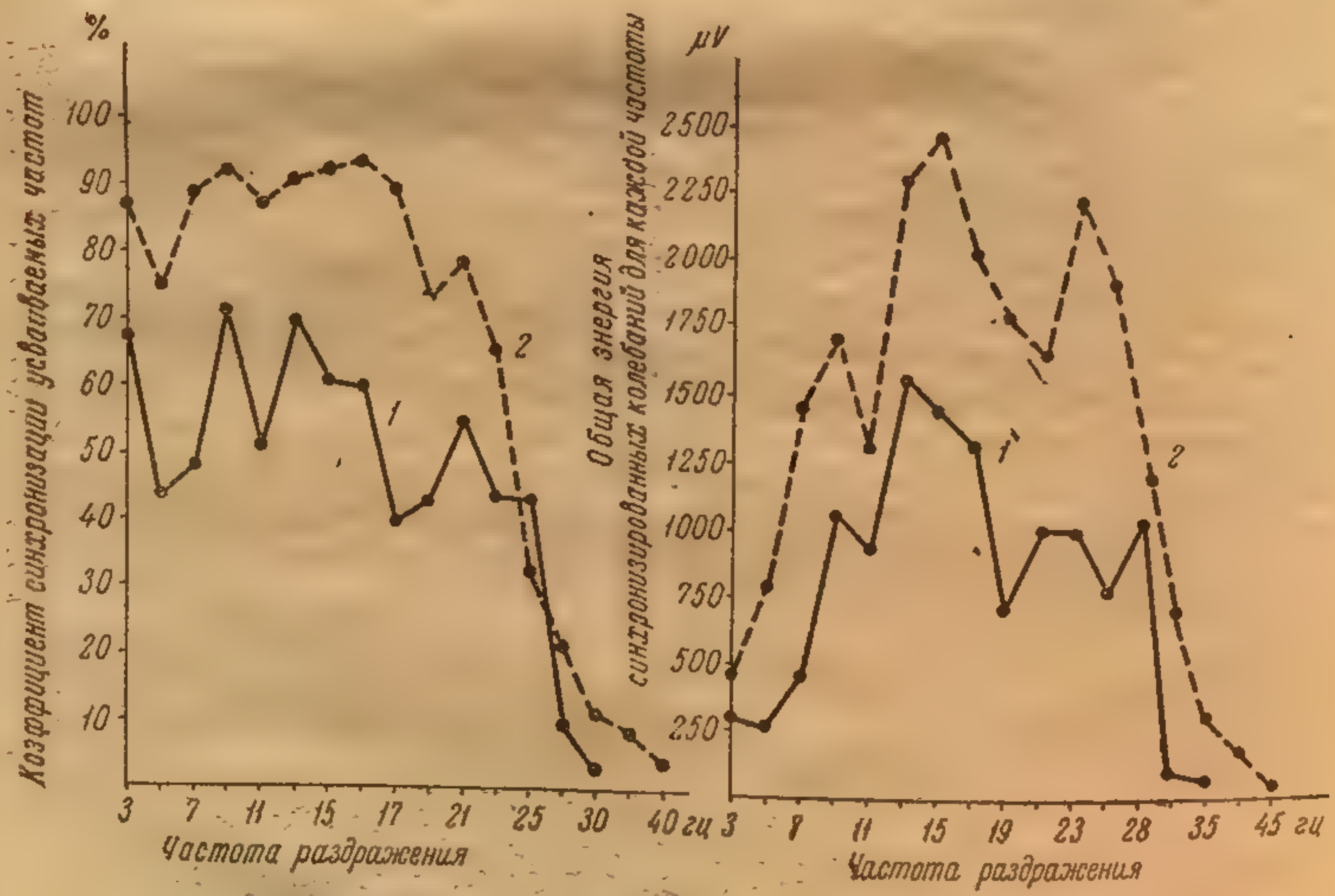
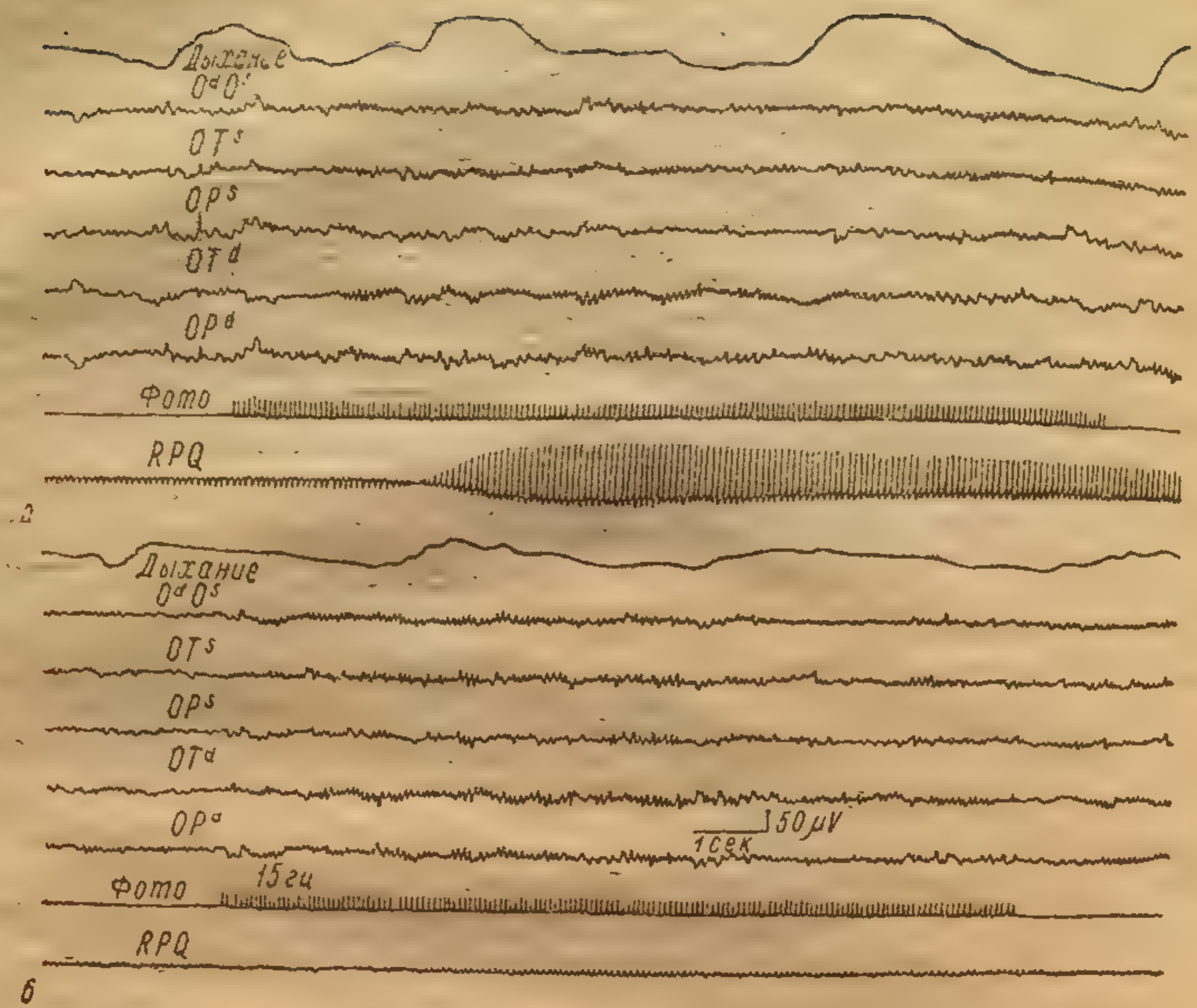


Рис. 2. Исследование реактивных потенциалов Гали С., 13 лет.  
а — до амизила; б — через 40 мин. после приема внутрь 0,4 мг амизила. Графики исследования: 1 — до амизила; 2 — через 40 мин. после приема амизила.



Рассматривая механизм процессов синхронизации в головном мозгу, мы прежде всего должны обратиться к весьма интересным публикациям Морuzzi и его сотрудников [180, 201, 249]. Работы этой школы в убедительных экспериментах показали, что в каудальной части ретикулярной формации мозгового ствола на уровне продолговатого мозга имеются структуры, осуществляющие сильные тонические и синхронизирующие воздействия на вышележащие отделы головного мозга.

Последние работы, проведенные на людях [106], показали, что раздражение при нейрохирургических операциях каудального отдела мозгового ствола (продолговатый мозг, дно IV желудочка, ниже — боковые отделы варолиева моста) вызывают двустороннюю синхронизацию ритмики по дистантному типу преимущественно нейронов затылочных и теменных областей.

Сопоставляя наши данные с результатами других авторов, мы приходим к следующему выводу. Нейроплегтики (пропазин) и центральные холинолитики (амизил), блокируя адрено- и М-холинореактивные системы ретикулярной формации верхнего отдела мозгового ствола, тем самым, по-видимому, высвобождают глубокие синхронизирующие воздействия на вышележащие отделы головного мозга со стороны ретикулярной формации каудального отдела мозгового ствола.

## **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕДИФАЦИЛА (МЕТИЛДИФАЦИЛА) И МЕТАМИЗИЛА (МЕТИЛДИАЗИЛА) В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

*О. М. Туркевич, Е. Н. Куцуруба и М. С. Зеленская*

Киевская психоневрологическая больница им. акад. И. П. Павлова (глав. врач — П. Н. Лемехов, научн. руков. — проф. И. А. Полищук).

В Киевской психоневрологической больнице им. акад. И. П. Павлова с 1957 г. применяются отечественные препараты из группы центральных холинолитиков: спазмолитин (дифацил), медифацил (метилдифацил) и метамизил (метилдифазил).

Метамизил и медифацил были применены нами у больных при состояниях психомоторного возбуждения (кататонического и маниакального), а также при ажитации, тревоге и аффективном напряжении у больных с разными психическими заболеваниями, где преобладали нарушения как в центральной, так и в периферической вегетативной нервной системе (пресенильный психоз, маниакально-депрессивный психоз, шизофрения, соматогенный психоз, травматическая энцефалопатия, реактивные психозы, невротические состояния):



Медифацил применялся внутримышечно в дозах от 1 до 4 мл 5%-ного раствора (от 0,05 до 0,2 г), метамизил — от 1 мл до 10 мл 0,1%, 0,2%, 0,3% и 0,4%-ного растворов внутримышечно (от 0,001 г до 0,04 г препарата на инъекцию). Курс лечения продолжался от 4 до 40 дней, в среднем 20 дней; более спокойным больным мы вводили препарат раз в день, а беспокойным больным — 2 раза в день. После инъекции препаратов больные находились в постели 3—4 часа.

Метамизил был применен при лечении 60 больных, медифацил — у 13 больных (у 71 женщины и у 2 мужчин). Возраст больных колебался от 20 до 72 лет.

До, во время и после окончания курса лечения проводились исследования артериального давления, пульса и мочи; неспецифической резистентности организма методом серограммы, а также гемограммы.

Действие медифацила и метамизила было аналогично, но метамизил оказался сильнее. Седативное действие обоих препаратов проявлялось в том, что через несколько минут после инъекции больные успокаивались, многие из них затем засыпали и спали от 1 до 3 часов; иногда сон наступал через несколько часов после инъекции. Проснувшись, больные оставались в течение некоторого периода времени спокойными, не испытывали тревоги; мы не наблюдали возбуждения, раздражительности, злобности, которые отмечались до инъекции. Ночной сон нормализовался: больные спали без снотворных или же пользовались ими только в первое время и то в значительно меньших дозах, чем до начала лечения. У части больных уже через несколько дней от начала лечения, а у некоторых спустя 7—10 дней после окончания курса лечения отмечался заметный терапевтический эффект.

Так как сходные синдромы наблюдались нами при разных психических болезнях, то результаты лечения мы приводим в табл. 1, 2, сгруппировав больных по синдромам.

Из 15 больных, находившихся в состоянии выраженной ажитации и тревоги, у 10 больных был пресенильный психоз, у 5 больных — маниакально-депрессивный психоз (депрессивная фаза).

У 9 из 10 больных пресенильным психозом была галлюцинаторно-параноидная симптоматика и у одной больной — инволюционная меланхолия. Все они находились в состоянии выраженной тревоги, ажитации, у всех наблюдалось резкое речедвигательное возбуждение, бессонница, отказ от пищи. У 5 больных маниакально-депрессивным психозом (депрессивная фаза) отмечено состояние ажитации, выраженной тревоги, депрессии.

В результате применения метамизила у всех больных пресенильным психозом наблюдался непосредственный седативный



Таблица 1

Характеристика терапевтического воздействия метамизила  
на различные синдромы

Синдромы	Всего боль- ных	Из них по формам психозов	Терапевтический эффект		
			выздоровление	стойкий седатив- ный эффект	седативный эффект во время действия препа- рата
Выраженная ажитация и тревога . . . . .	15	Пресенильный психоз — 10 МДП (депрес- сивная фаза) — 5	2	7	1
Аментивно-делириозный	12	Соматогенный психоз — 10 Реактивный психоз — 2	8	2	—
Маниакальное возбуж- дение . . . . .	13	МДП (маниа- кальная фаза) — 13	7	2	4
Кататоническое возбуж- дение . . . . .	4	Шизофрения — 4	—	4	—
Аффективное возбужде- ние, дисфории, агрес- сии . . . . .	3	Травматиче- ская энце- фалопатия — 3	2	1	—
Умеренная тревога с преобладанием де- прессии . . . . .	12	МДП (депрес- сивная фаза) — 5 Пресенильный психоз — 5 Невротическое состояние — 1 Реактивное со- стояние — 1	—	5	—
Ипохондрический син- дром с умеренной тре- вогой . . . . .	1	Невротическое состояние — 1	—	1	—
Всего . . .	60	60	20	29	11

эффект: после первых же инъекций больные успокаивались, за-  
сыпали, а после пробуждения были спокойнее, чем до инъекции,  
хотя вскоре они впадали в прежнее состояние. Постепенно, изо-  
дня в день состояние больных улучшалось: возбуждение, ажи-  
тация и другие психотические симптомы смягчались, восста-  
навливался аппетит, улучшался ночной сон, появлялось



критическое отношение к болезненному состоянию, и через 7—10 дней, а иногда на 3—4-й неделе полностью прекращались тревога и беспокойство. Больная с инволюционной меланхолией полностью вышла из психоза. Что же касается больных с галлюцинациями и связанными с ними бредовыми идеями, то они оказались более устойчивыми к этому лечению. У них только на время непосредственного действия метамизила (от 1 до 3 часов) исчезали галлюцинации, смягчался галлюцинаторно-паранойдный синдром, который меньше влиял на поведение больных.

Таблица 2  
Характеристика седативного воздействия медифацила на различные синдромы

Синдром	Всего больных	Из них по формам психозов	Терапевтический эффект	
			стойкий седативный эффект	седативный эффект во время действия препарата
Выраженная ажитация и тревога . . . . .	5	Пресенильный психоз —5	5	—
Маниакальное возбуждение . . . . .	1	МДП (маниакальная фаза) —1	1	—
Психомоторное возбуждение . . . . .	6	Шизофрения —4	3	1
		Соматогенный психоз —2	2	—
Умеренная тревога с преобладанием депрессии . . . . .	1	МДП (депрессивная фаза) —1	—	1
Всего . . . . .	13	13	11	2

Нескольким больным, у которых не было полного выхода из болезни, после снятия тревоги и беспокойства метамизилом вводились малые дозы аминазина по 50—70 мг в сутки в течение 7—10 дней, под влиянием чего симптомы (галлюцинации и бредовые идеи) полностью исчезли.

Для иллюстрации приводим выписку из истории болезни.

Больная Ф., 61 года, поступила в больницу 4/III 1960 г. Диагноз — пресенильный психоз. Галлюцинаторно-паранойдный синдром.

В прошлом перенесла малярию, заболевание сердца. С 1956 г. не работает, до этого работала много и тяжело, стойчески переносила ряд жизненных трудностей (смерть мужа, тяжелую операцию дочери). По характеру общительная, стеническая личность. Климакс окончился несколько лет тому



назад, прошел спокойно. Психически заболевает впервые; в течение месяца до поступления в больницу — бессонница, страх; появились мысли, что уничтожат всю семью.

В клинике испытывает слуховые галлюцинации, вторичные бредовые идеи преследования; в состоянии выраженной тревоги, ажитации. Без умолку кричит, причитает, просит спасти ее, детей, не уничтожать ее семью и так далее.

Получала малые дозы инсулина, кислород под кожу, на ночь — снотворные. Состояние не улучшалось. С 14/III начато лечение метамизилом. Состояние сначала улучшалось только непосредственно после инъекции: больная успокаивалась, засыпала. К вечеру тревога вновь возвращалась. Постепенно улучшение состояния больной стало более стойким; хотя галлюцинации все еще наблюдались, но они были менее выражены, меньше влияли на поведение. Не было тревоги, ажитации. Восстановился ночной сон, улучшился аппетит. Метамизил был отменен 29/III. После этого с 1/IV по 13/IV 1960 г., в течение десяти дней больная получала аминазин — 50—100 мг в сутки. 13/IV выписана домой в хорошем состоянии, с критическим отношением к болезни.

Из 12 больных с аментивно-делириозным синдромом у 10 был соматогенный психоз и у 2 — реактивный психоз. Метамизил купировал возбуждение у всех больных, и 9 из них полностью вышли из психоза. Для иллюстрации действия метамизила на больных этой группы приведем выписку из истории болезни.

Больная К., 59 лет, поступила в больницу 2/XI 1959 г. Диагноз — соматогенный психоз в связи с сердечно-сосудистой недостаточностью (застой, отек, гипоксия), легочно-сердечная недостаточность Б-III степени, выраженный атеросклероз, резко выраженная кахексия.

В августе 1959 г. заболела воспалением легких в тяжелой форме; в период реконвалесценции перенесла психотравму — узнала о смерти внучки. В этот же день возникло состояние возбуждения, бранилась, не принимала пищу, лекарства, не спала. С 16/X по 2/XI 1959 г. находилась на лечении в психоневрологической больнице в г. Ромнах; оттуда была переведена в нашу больницу в тяжелом состоянии с аментивно-делириозным синдромом. Больная была возбуждена, многоречива, речь бессвязна, контакту недоступна, гневлива, раздражительна, дезориентирована. Временами ей казалось, что она находится в аду, вокруг нее черти, или что она находится в церкви. Лечащего врача принимала за дочь, окружающих за знакомых, считала, что ей 33 года, иногда в поведении и высказываниях проявлялся аффект страха: кричала «спасите, хотят убить», с ужасом смотрела на окружающих, называя их ведьмами, чертями. Отказывалась от еды; при попытке накормить возбуждалась, оказывала сопротивление, так что ее приходилось кормить через зонд. Неопрятна. Ночью плохо спала.

С момента поступления находилась в тяжелом соматическом состоянии: температура тела повышена до 39°, резко истощена, кахексия, цианоз слизистых, конечностей, пастозность лица, отеки на ногах, кистях, тоны сердца глухие, систолический шум на верхушке, экстрасистолическая аритмия. В легких большое количество влажных хрипов, печень увеличена, болезненна при пальпации. Артериальное давление вначале 160/90, затем 140/60, пульс 108 в минуту, аритмичный. Нервная система без особых изменений.

Несмотря на лечение (антибиотики, сердечные, платифиллин, папаверин, пиявки, кислород, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub>, периодически — меркузал, аминазин по 25—50 мг) в течение 4 дней психическое и соматическое состояние не улучшалось, за исключением некоторого уменьшения отеков.

С 7/XII 1959 г. по 24/XII 1959 (16 дней) больной вводили 0,3%-ный раствор метамизила от 1 до 2 мл внутримышечно. После первой инъекции стала на несколько часов спокойнее. После третьей инъекции спокойна в течение всего дня, сознание прояснилось, стала правильно отвечать на вопросы,



сказала, что плохо себя чувствует, просит организовать консилиум. На 4-й день лечения спокойна, появился аппетит, стала есть сама, приветлива, вежлива в обращении с персоналом. Через неделю отмечается заметное улучшение психического и соматического состояния. Спокойна, на некоторые вопросы отвечает правильно, но есть еще неправильная трактовка ситуации: считает, что находится в церкви, что ей 33 года, имеются нарушения памяти. Ест сама, опрятна. Исчезли аритмия пульса, цианоз, сошли отеки. Через две недели — спокойна, упорядочена в поведении, появилось критическое отношение к пережитому состоянию и болезненным высказываниям. Просит выписать ее домой, вежлива, благодарит персонал за уход и лечение. Ночью спит без сновидений.

В течение последующих трех недель временами наблюдалась кратковременная тревога в связи с ухудшением соматического состояния (пневмония).

К 15/III 1960 г. полностью вышла из психоза, переведена для дальнейшего лечения в терапевтическое отделение.

В этом случае мы видим благоприятное действие метамизила не только на тяжелую психотическую симптоматику, но и на тяжелое соматическое заболевание (сердечно-легочная недостаточность), благодаря купированию возбуждения.

Из 13 больных с маниакальным возбуждением (маниакально-депрессивный психоз) отмечено выздоровление у семи больных, у двух — наступил стойкий седативный эффект, у остальных четырех больных метамизил оказывал лишь временное седативное действие непосредственно после инъекции.

Следует отметить, что у этих четырех больных, хотя и не наблюдалось выхода из маниакальной фазы, но изменялся характер течения психоза. По сравнению с предыдущими фазами у больных не наблюдалось свойственной им злобности, агрессивности, разрушительных тенденций. Во время и по окончании лечения метамизилом психоз протекал более мягко: больные лучше поддавались психотерапии, были более критичны к своему состоянию.

У всех четырех больных с кататоническим возбуждением метамизил купировал возбуждение, мало влияя, однако, на расстройство мышления и галлюцинации, хотя смягчил и эту симптоматику. Последующее лечение инсулином (проводить которое раньше было трудно из-за резкого возбуждения и агрессии) дало терапевтический эффект. У одной больной (П.) метамизил оказал седативное действие и последующее лечение небольшими дозами аминазина (по 100 мг в сутки) дало терапевтический эффект в то время, как до этого даже большие дозы аминазина не давали положительного результата.

У трех больных (М., Ш., Г.) с аффективным возбуждением, дисфориями и агрессией (травматическая энцефалопатия) уже через несколько минут после инъекции наступал выраженный седативный и снотворный эффект. После пробуждения настроение у больных было ровным, злобность, раздражительность, аффективное напряжение не возобновлялись. Больные этой



группы лечились очень охотно, так как получали быстрое облегчение и выздоровление.

Из 12 больных с умеренной тревогой у 5 больных был маниакально-депрессивный психоз (депрессивная фаза), у 5 — пресенильный психоз, у одной больной — невротическое состояние, а у другой больной реактивное состояние. Под влиянием лечения метамизилом у 6 больных отмечался стойкий седативный эффект; у остальных 6 больных седативный эффект наблюдался только во время действия метилдиазола.

Итого из 60 больных после лечения метилдиазилом 20 больных вышли из психоза, у 29 был отмечен стойкий седативный эффект, у 11 больных — временный седативный эффект (только во время действия метамизила).

Особо следует отметить, что применение метамизила усиливало эффективность лечения больных другими средствами. Там, где нам не удавалось получить заметный терапевтический результат от метамизила (больные с галлюцинаторно-параноидным синдромом, расстройством мышления), последовательное применение инсулина, аминазина, новокаина давало значительный терапевтический результат, гораздо больший, чем без предшествующего лечения метамизилом; причем при комбинированном лечении достаточно было небольших доз и краткого курса, чтобы достигнуть хорошего лечебного эффекта.

Приведем пример лечения тяжелой больной (М.), у которой была диагностирована кататоническая форма шизофрении с давностью заболевания до одного года. Больная находилась в состоянии резкого психомоторного возбуждения, была агрессивна, что не давало возможности провести лечение инсулином. Применение метамизила купировало возбуждение, но мало повлияло на расстройство мышления и галлюцинации (хотя и смягчило эту симптоматику); после лечения инсулином (гипогликемическими дозами) наступило выздоровление и больная выписана домой.

Больная (Л.), у которой был соматогенный психоз с аменивно-делириозным синдромом, быстро вышла из психотического состояния при лечении метамизилом, а затем аминазином.

У нескольких больных шизофренией, применявшиеся в больших дозах аминазин и инсулин не дали эффекта, а после лечения метамизилом короткий повторный курс лечения этими же средствами привел к выходу из психоза.

Больная (П.) с давностью заболевания свыше трех лет (параноидно-ипохондрическая форма), находившаяся в состоянии возбуждения и агрессии, поступила в Киевскую психоневрологическую больницу 6/XII 1957 г. До лечения метамизилом получала: аминазин — 10 г, три сеанса электроконвульсивной терапии, сульфазин — 65 г, три сеанса рентгенотерапии, курс инъекций 2%-ного раствора новокаина по Пархону, три



новокаиновые параренальные блокады, курс АЦС (3 инъекции), инсулин в малых и коматозных дозах (13 ком), медикаментозный сон, повторно 17,7 г аминазина. После применения каждого из этих средств было кратковременное незначительное улучшение. В начале 1960 г. больная прошла курс лечения метамизилом, который оказал седативный эффект, не устранив, но смягчив бредовые идеи. Проведенное после этого с 2/III 1960 г. по 23/III 1960 г. лечение малыми дозами аминазина — от 50 до 250 мг (всего в количестве 3,050), улучшило состояние больной настолько, что она была выписана домой.

По-видимому, метамизил как-то меняет реактивность организма и в особенности состояние вегетативных центров.

Наряду с облегчением психического состояния применение метамизила улучшало соматическое состояние. Так, у больных с отсутствием аппетита и отказом от еды, кормившихся из рук или через зонд, вскоре после начала лечения метамизилом появлялся аппетит и они сами начинали есть; у части больных отмечалась прибавка в весе.

У соматических больных нормализуется сердечная деятельность, исчезает аритмия пульса, улучшается общее соматическое состояние. У двух больных после длительного перерыва (2—6 месяцев) появились *menpes*. У одной больной, у которой менструации протекали с дисфорией, по окончании лечения метамизилом этих явлений не наблюдалось.

Артериальное давление в процессе лечения, как правило, менялось незначительно и то лишь в периоде непосредственного действия препарата. При гипертонии артериальное давление снижалось на 10—20 мм рт. ст. У нескольких больных с неустойчивым артериальным давлением оно вначале или в процессе лечения повышалось, что иногда сопровождалось усилением тревоги. Через 1—2 часа после инъекции метамизила частота пульса становилась нормальной.

Каких-либо заметных изменений в формуле крови и в моче при лечении нами не отмечено.

Значительное влияние метамизил и медифацил оказывали на показатели иммунобиологической реактивности.

Мы проводили у наблюдаемых больных исследование количества нормальных антител в сыворотке крови методом серограммы по А. И. Шапиро.

Согласно литературным данным, особо резкое снижение комплемента, гемолизина и гетерофильных антител наблюдается в остром периоде шизофрении, при прогрессивном параличе, при гипертонической болезни с психотическими нарушениями во II и III стадиях заболевания, при маниакально-депрессивном психозе, травматической энцефалопатии, при соматогенных психозах.



Мы исследовали общий гемолитический показатель, титр комплемента и гетерофильные антитела у больных в динамике заболевания и по окончании курса лечения метамизилом и медифацилом.

У больных маниакально-депрессивным психозом, пресенильными и соматогенными психозами, а также шизофренией титр комплемента, гемолизины и гетерофильные антитела до лечения метамизилом были пониженными. У части больных, у которых под влиянием лечения метамизилом и медифацилом наступало клиническое улучшение, количество нормальных антител повышалось; у нескольких больных показатели оставались без изменений, хотя клинически у них наблюдалось улучшение; наконец, в третьей группе больных количество антител снижалось. В этой группе (с понижением нормальных антител) терапевтического эффекта не наблюдалось, или он был нестойким.

Из трех определявшихся нами показателей титр комплемента чаще всего давал изменения в процессе лечения и наиболее чутко отражал изменения в состоянии больных.

Метамизил и медифацил действуют в ряде случаев более сильно и дают более быстрый седативный эффект, чем аминазин, серпазил и снотворные. К тому же эти препараты в применяемых дозах значительно менее токсичны, их употребление не сопровождается осложнениями, что дает возможность применять их у слабых соматических больных и у тех больных, где нейроплегика противопоказаны.

Инъекции этих препаратов безболезненны и легко переносятся больными. Инфильтратов, какие часто наблюдаются после инъекции аминазина, не было. Больные отмечают, что после сна, вызванного медифацилом и метамизилом, не было той тяжести в голове и тошноты, какие они испытывали после снотворных и аминазина. Побочные явления наблюдались редко: только у нескольких больных была тошнота и рвота; у двух — судорожные подергивания мышц, длившиеся 10 минут. После однодневного или двухдневного перерыва и при снижении дозировки побочные действия не повторялись. Отмечено некоторое привыкание к препаратам, в связи с чем иногда возникала необходимость повысить последующую дозу.

Таким образом, суммируя наши наблюдения, можно сделать следующее заключение.

Медифацил и метамизил дают не только хороший непосредственный седативный эффект, но приводят в процессе дальнейшего лечения к улучшению психического и соматического состояния больных, а иногда и к выздоровлению; этот эффект наблюдался главным образом у больных с тревогой, страхом, аффективным напряжением и психомоторным возбуждением; медифацил и метамизил меньше влияют на больных с расстрой-



ством мышления, галлюцинациями, бредовыми идеями, хотя и смягчают их.

На основании наших наблюдений мы считаем, что лечение этими препаратами показано при психотических и невротических состояниях, протекающих с явлениями возбуждения, тревоги, ажитации, эффективного напряжения, и при психозах со спутанностью сознания.

Относительными противопоказаниями являются злокачественные формы гипертонии II и III степени с склонностью к кризам.

Комбинированное применение аминазина, инсулина, снотворных средств, новокаина и других препаратов с метамизилом и медифацилом приносит более быстрый положительный результат при значительно меньших дозах, чем применение этих средств в отдельности даже в больших дозах. Медифацил и метамизил, быстро купируя возбуждение и тревогу, дают возможность при последовательном применении малых доз аминазина и инсулина (гипогликемических доз) в более скорый срок достичь выздоровления.

Особенно ценным является то, что метамизил и медифацил обладают значительно меньшей токсичностью, чем аминазин, серпазил и другие седативные препараты, и не дают тех осложнений, которые отмечаются, например, при аминазине; вследствие этого метамизил и медифацил можно применять у слабых соматических больных, в случаях, когда аминазин противопоказан.

## **МАТЕРИАЛЫ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МЕТАМИЗИЛА (МЕТИЛДИАЗИЛА, ИЭМ-275) В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ**

*Ф. И. Случевский*

Клиника психиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института (зав. — проф. С. С. Мнухин) и 3-я психиатрическая больница г. Ленинграда (глав. врач — Н. Д. Булкин).

Поиски новых терапевтических средств в психиатрической клинике являются актуальной задачей настоящего времени. Внедрение целого ряда новых лекарственных препаратов в течение последних лет в практику терапии психических заболеваний открыло широкие перспективы психо-фармакологических исследований. В ряде случаев блестящий эффект от применения аминазина, резерпина позволил многим авторам говорить об «аминазиновой эре» в психиатрии. Однако в настоящее время



достаточно большой опыт применения этих веществ показал, что они не только не являются универсальными терапевтическими средствами, но и в ряде случаев вызывают серьезные осложнения. Все это было основанием к поискам новых препаратов с нейроплегическими и холинолитическими свойствами и привело к появлению значительного количества как отечественных, так и зарубежных препаратов этого ряда (пропазин, мепазин, диазил, дифацил, этаперазин, френквел, пентафен, тофранил-имизин, мепробамат и мн. др.). В отечественной литературе последних двух лет описывается успешное применение многих из этих веществ при различных формах невро-психических расстройств. Так, дипразин и динезин с успехом применялись при инфекционных заболеваниях нервной системы, диазил — для терапии вяло текущей шизофрении и пограничных состояний, пентафен — для лечения маниакальных состояний. Все это было основанием к испытанию нового отечественного препарата метамизила (метилдиазил, ИЭМ-275) в психиатрической клинике.

Применение метамизила осуществлялось клиникой психиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института на базе 3-й психиатрической больницы г. Ленинграда. Указанным препаратом лечились 17 больных. Препарат назначался в дозах 0,001—0,06 чистого вещества внутрь или парентерально в 0,5—1%-ном растворе (1,0—6,0). В среднем, курс лечения продолжался от 3 недель до 2 месяцев. Подвергались терапии больные с психическими заболеваниями различной этиологии (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, психозы при органических поражениях головного мозга). В основном, были подобраны больные с синдромами психомоторного беспокойства, тревожными состояниями, кататоническим возбуждением, галлюцинаторно-бредовыми картинами, сопровождавшимися возбуждением. Специально подбирались наиболее трудные в терапевтическом отношении больные, безрезультатно леченные всеми видами «активной терапии», так как изменения в состоянии у этого контингента являются наиболее убедительным критерием эффективности применяемого препарата.

Практика лечения метамизилом показала его малую токсичность, отсутствие кумулятивных свойств и вредного влияния на деятельность жизненно важных органов, что подтверждается отсутствием изменений со стороны систематически проводившихся лабораторных исследований и данными наблюдения терапевта.

Из 17 больных лишь у 2 наблюдались осложнения: у одного больного была рвота в начале курса лечения, которая исчезла при продолжении лечения, у другого также отмечалась рвота при передозировке препарата. Эти явления не отражались на общем состоянии больных и быстро исчезли при снижении дозировки. Других осложнений не наблюдалось.



Уже однократное введение метамизила вызывает снижение психомоторного беспокойства, своеобразные явления оглушения. Больные отмечают чувство вялости, некоторой сонливости, общую слабость, затруднения в движениях. Эти явления сближают метилдиазил с пентафеном. Как тем, так и другим удается в ряде случаев купировать острые вспышки возбуждения, однако седативный эффект этих препаратов при однократном их применении непродолжителен.

При систематическом применении метамизила из 17 беспокойных больных у 9 наблюдалось той или иной степени внутрибольничное улучшение. Больные с кататоническим возбуждением становились спокойнее, подчинялись режиму отделения, у них исчезали тенденции к разрушительным действиям; становились более опрятными, более «легкими» в обслуживании. Больные с тревожным и галлюцинаторно-бредовым состоянием становились также значительно спокойнее, снижалась интенсивность тревоги, аффективное напряжение. Интересно отметить, что у ряда больных картина выраженной тревоги при лечении метамизилом трансформировалась в ипохондрическое состояние с оттенком раздражительности, дисфории.

У 5 больных изменений в состоянии не наступило.

У 3 больных отмечалось обострение болезни с активацией галлюцинаторных и бредовых переживаний, нарастанием возбуждения, что связано с недостаточно точным подбором доз препарата, очевидно, с передозировкой последнего.

Для иллюстрации положительного эффекта от применения метамизила приведем две краткие выдержки из истории болезни:

Больной М., 1932 года рождения. Находился в 3-й психиатрической больнице г. Ленинграда с 13/VIII 1959 г. по 22/IV 1960 г. Диагноз: органическое поражение головного мозга (энцефалит) с интермиттирующими психотическими вспышками.

Из анамнеза известно: родился в срок, раннее развитие протекало правильно. Перенес в детстве тяжелую форму малярии и травму головы, после которых изменился — стал возбудимым, «ослабела память», хуже учился. Впервые заболел психически в 1947 г. Многократно стационарировался в психиатрические больницы. Психотические состояния однотипны: картина расстроенного сознания, сопровождающаяся либо выраженным моторным беспокойством, либо ступорозным состоянием. Перед настоящим поступлением перестал спать, появилась тревога, стало быстро нарастать состояние психомоторного беспокойства.

Психическое состояние: полностью дезориентирован в месте, времени и окружающих лицах. Тревожен, речь бессвязна, стремится куда-то бежать, себя не обслуживает, обнажается. По-видимому, галлюцинирует.

Неврологически: грубых очаговых симптомов органического поражения центральной нервной системы не выявлено.

Соматически: ожирение, внутренние органы и данные лабораторных исследований без отклонений от нормы.

С 12/X 1959 г. начата терапия метамизилом. Уже через несколько дней состояние больного стало заметно улучшаться: больной стал больше лежать в постели, подчиняться режиму отделения. Затем стал элементарно себя об-



служивать, пользоваться одеждой, однако продолжает оставаться в психотическом состоянии. В целях проверки, не является ли отмеченное улучшение в состоянии больного «спонтанным», 3/XI — 4/XI 1959 г. метамизил был отменен. Сразу же резкоросло состояние психомоторного возбуждения. Продолжение лечения привело к отчетливому улучшению в состоянии. В дальнейшем состояние больного прогрессивно улучшалось и 19/XII 1959 г. терапия метамизилом была закончена. Было достигнуто состояние стойкого улучшения.

Больной В., 1916 г. рождения. Находился в 3-й психиатрической больнице г. Ленинграда с 22/IX 1959 по 7/VII 1960 г. Диагноз: травматическое поражение головного мозга с психическими нарушениями и судорожными припадками.

Из анамнеза известно, что рос и развивался правильно. Образование 6 классов. Работал на разных работах. Участник Великой Отечественной войны. В 1943 г. перенес ранение головы с сотрясением мозга. В 1945 г. костнопластическая операция, осложненная менингитом. С 1959 г. появились странности в поведении и затем выраженные психотические явления. Тогда же начались судорожные припадки. Многократно стационарировался в психиатрические больницы. В настоящее поступление госпитализирован в связи с обострением галлюцинаторных и бредовых переживаний.

Психическое состояние: не полностью ориентирован. Злобен, эмоционально напряжен, тревожен. Высказывает бредовые идеи отношения, воздействия. Испытывает обильные слуховые галлюцинации. Речь временами бессвязна. Беспокоен, стремится уйти из наблюдательной палаты, склонен к агрессии.

Неврологически: асимметрия лица, других очаговых симптомов органического поражения центральной нервной системы не выявлено.

Соматически: костный дефект свода черепа. Глухие тоны сердца, других отклонений со стороны внутренних органов не обнаружено. Данные лабораторных исследований без заметных отклонений от нормы.

Применение различных форм «активной терапии» не дало существенных изменений в состоянии больного. С 18/XI 1959 г. начата терапия метамизилом. В процессе лечения постепенно наступило улучшение в состоянии больного. Стал значительно спокойнее, смягчилось эмоциональное напряжение, появилась возможность установить контакт с больным, исчезли тенденции к агрессии. В дальнейшем состояние больного настолько улучшилось, что появилась возможность перевести его в палату более спокойных больных, где он общался с окружающими и, временами, участвовал в трудотерапевтических процессах. 11/II 1960 г. терапия метилдиазилом была закончена. Следует отметить, что у данного больного в период лечения метилдиазилом полностью исчезли судорожные припадки, которые вновь возобновились после прекращения лечения.

Еще раз подчеркнув, что лечению метамизилом подвергались крайне резистентные ко всем видам терапии больные, мы считаем все же возможным на вышеприведенном небольшом материале сделать несколько предварительных выводов:

1. Учитывая малую токсичность и быстрый эффект при однократном введении, следует считать целесообразным применение метамизила при состояниях острого кратковременного психомоторного возбуждения (возбуждение у психопатов, сумеречные состояния сознания и т. п.), при которых чаще всего применяются несравненно более токсичные вещества.

2. Систематическое применение метамизила нужно считать показанным при длительных состояниях возбуждения, особенно в тех случаях, где аминазин не дает эффекта.



3. Есть основания предполагать, что при дальнейшем испытании этого препарата, возможно в комбинации с другими веществами, он также найдет свое применение при лечении некоторых других форм психических заболеваний.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАМИЗИЛА (МЕТИЛДИАЗИЛА) КАК СЕДАТИВНОГО СРЕДСТВА ПРИ ИНВОЛЮЦИОННЫХ И СОСУДИСТЫХ ПСИХОЗАХ

*О. М. Туркевич, С. И. Данилюк, М. Л. Шехтман, М. С. Зеленская, Е. И. Липская, Д. И. Клизман*

Киевская психоневрологическая больница им. акад. И. П. Павлова (глав. врач — П. И. Лемехов, научн. руков. — проф. И. А. Полищук).

В течение 1959 г. нами была установлена терапевтическая эффективность метамизила при различных психических заболеваниях, сопровождавшихся психомоторным возбуждением, ажитацией, тревогой. При этом выявилась значительно меньшая его токсичность по сравнению с другими седативными средствами и аминазином.

Исходя из этого, мы решили применить метамизил при состоянии возбуждения, выраженной тревоги и ажитации у психически больных пожилого возраста с сосудистыми и другими соматическими заболеваниями, которым аминазин и другие седативные средства в обычных дозах были противопоказаны.

Препарат вводили внутримышечно в количестве 0,5—7 мл 0,1—0,3%-ного раствора (т. е. чистый препарат вводился в дозе от 0,0005 г до 0,021 г на инъекцию).

Курс лечения продолжался от 15 до 35 дней, и только у двух больных до 50 дней, при двукратном введении лекарства в течение дня. После инъекции больные находились в постели 3—4 часа.

Метамизил мы применили для купирования возбуждения и выраженной тревоги у 33 больных женщин в возрасте от 60 до 85 лет с такими заболеваниями: старческий психоз, психоз на почве выраженного артериосклероза головного мозга, гипертонический психоз, пресенильный психоз, маниакально-депрессивный психоз. У многих из указанных больных отмечался аорто-коронарокардиосклероз атеросклеротический, осложненный экстрасистолией предсердного или желудочкового характера и мерцательной тахикардией. Кроме того, у одной больной была гипертоническая болезнь II степени с гипертоническими кризами, у другой — анемический синдром, у третьей — двусторонний пневмосклероз.



Лечение проводилось под контролем артериального давления, ЭКГ и пульса в течение всего курса лечения; систематически производились исследования мочи, крови, белковых фракций сыворотки крови методом электрофореза на бумаге, липопротеидов, холестерина, лецитина, протромбинового индекса, а также исследовалась неспецифическая резистентность организма методом серограммы. Все исследования проверялись в динамике.

Непосредственное седативное действие метамизила часто отмечалось уже через несколько минут после инъекции. Больные становились спокойнее, затем засыпали. Сон длился от одного до двух часов, а в некоторых случаях до 4 часов. После пробуждения больные чувствовали себя хорошо и в течение нескольких часов были спокойными, а через несколько дней лечения они оставались спокойными в течение всего дня. С больными, ранее недоступными, можно было вступить в контакт, они становились мягче, приветливее, лучше осмысливали задаваемые вопросы и ситуацию, у них нормализовался ночной сон.

Так как сходные синдромы наблюдались нами при разных психических болезнях мы провели анализ седативного действия метамизила, группируя больных по синдромам (см. таблицу).

Действие метамизила на больных при каждом из этих синдромов проявлялось следующим образом. До лечения у 13 больных было речевое и двигательное возбуждение; из них у 6 — в связи со старческим психозом, у 6 — со склерозом сосудов головного мозга и у 1 — с пресенильным психозом. Эти больные были возбуждены, громко кричали, не удерживались на месте, временами были агрессивны, рвали белье. С ними нельзя было вступить в контакт. Большинство из них плохо спали, кормил их обслуживающий персонал, некоторые были неопрятны. Различные снотворные средства не оказывали на них успокаивающего влияния.

После инъекции метамизила все больные успокаивались, засыпали, впоследствии у них значительно улучшался аппетит и ночной сон. После окончания лечения стойкий терапевтический эффект наблюдался у 7 больных: они продолжали оставаться спокойными, поведение было упорядоченным; с ними можно было поддерживать контакт, выражение лица было осмысленным, при обращении к ним они оживлялись, на элементарные вопросы отвечали правильно, хотя интеллектуальные расстройства и неточность ориентировки сохранялись. У четырех других больных после окончания лечения снова временами появлялась кратковременная тревога и суетливость. У двух больных седативный эффект отмечался только непосредственно после инъекции.

С маниакальным возбуждением были две больные, страдающие артериосклерозом сосудов головного мозга; на этих больных метамизил оказал выраженный седативный эффект.



# Результаты применения метамизила при инволюционных и сосудистых психозах

Синдромы	Всего боль- ных	Из них по формам психозов	Терапевтический эффект		
			выраженный стойкий седативный эффект во время и по окончании лечения	выраженный седативный эффект во время лече- ния и умеренный по окончании лечения	временный седативный эффект во время дей- ствия препарата
Речевое и двига- тельное возбуж- дение с трево- гой . . . . .	13	<div>Старческий пси- хоз —6</div> <div>Артериосклероз головного моз- га —6</div> <div>Пресенильный психоз —1</div>	2	2	2
Маниакальное возбуждение . . . . .	2	<div>Артериосклероз головного моз- га (маниакаль- ный синдром) —2</div>	2	—	—
Выраженная тре- вога, суетли- вость . . . . .	14	<div>Старческий пси- хоз —6</div> <div>Артериосклероз головного моз- га —5</div> <div>Пресенильный психоз —2</div> <div>Гипертонический психоз, гипер- тоническая бо- лезнь II степе- ни с гипертони- ческими кри- зами —1</div>	4	2	—
Умеренная трево- га с депрессией . . . . .	3	<div>Пресенильный психоз —1</div> <div>Артериосклероз головного моз- га —2</div>	—	—	1
Выраженный пар- кинсонизм . . . . .	1	<div>Инттоксикацион- ный психоз —1</div>	1	—	—
Всего . . . . .	33	33	18	11	4



**Результаты применения метамизила при инволюционных  
и сосудистых психозах**

Синдромы	Всего боль- ных	Из них по формам психозов	Терапевтический эффект		
			выраженный стойкий седативный эффект во время и по окончании лечения	выраженный седативный эффект во время лече- ния и умеренный по окончании лечения	временный седативный эффект во время дей- ствия препарата
Речевое и двига- тельное возбуж- дение с трево- гой . . . . .	13	<div>Старческий пси- хоз —6</div> <div>Артериосклероз головного моз- га —6</div> <div>Пресенильный психоз —1</div>	2	2	2
Маниакальное возбуждение . .	2	<div>Артериосклероз головного моз- га (маниакаль- ный синдром) —2</div>	2	—	—
Выраженная тре- вога, суетли- вость . . . . .	14	<div>Старческий пси- хоз —6</div> <div>Артериосклероз головного моз- га —5</div> <div>Пресенильный психоз —2</div> <div>Гипертонический психоз; гипер- тоническая бо- лезнь II степе- ни с гипертони- ческими кри- зами —1</div>	4	2	—
Умеренная трево- га с депрессией	3	<div>Пресенильный психоз —1</div> <div>Артериосклероз головного моз- га —2</div>	—	—	1
Выраженный пар- кинсонизм . . . .	1	<div>Интоксикацион- ный психоз —1</div>	1	—	—
Всего . . .	33	33	18	11	4



Лечению метамизилом были подвергнуты 14 больных с выраженной тревогой и суетливостью: 6 — в связи со старческим психозом (в сочетании со склерозом сосудов головного мозга); 5 — со склерозом сосудов головного мозга; 1 — с гипертоническим психозом (гипертоническая болезнь II степени, сопровождавшаяся гипертоническими кризами) и 2 с пресенильным психозом. После окончания лечения у 7 больных наблюдалось стойкое выраженное успокоение, у 6 — умеренное и лишь у 1 — временное улучшение. Все больные, кроме одной, стали доступными, контактными, охотно отвечали на вопросы, были приветливы и вежливы с окружающими, пытались помогать в уборке палаты, ухаживать за другими больными. У всех нормализовался ночной сон, улучшился аппетит.

Умеренная тревога с депрессией наблюдалась у трех больных. У двух больных с артериосклерозом головного мозга после лечения наступило значительное улучшение; одна больная с пресенильным психозом успокаивалась только во время непосредственного действия препарата.

Выраженный паркинсоновский синдром был у одной больной с заторможенностью, амимией, тремором рук и ног (осложнение после лечения аминазином). Больная прошла курс лечения метамизилом, в результате которого наступило значительное улучшение: исчезла скованность, мимика стала выразительной, значительно уменьшился тремор конечностей, больная стала мягче, улучшилось самочувствие.

Итак, из 33 больных выраженный стойкий седативный эффект во время и по окончании лечения метамизилом отмечался у 18 больных, выраженный седативный эффект во время лечения и умеренный по окончании лечения у 11 больных и временный седативный эффект (только во время действия препарата) у 4 больных.

Как видно из вышеизложенного, наряду с седативным действием, метамизил оказывал также благоприятное влияние на общее течение заболевания. Больные, которые до лечения метилдиазилом были возбуждены и казались безвозвратно дементными, не только становились спокойными, но с ними уже можно было вступить в контакт, они охотно беседовали с персоналом и друг с другом, становились приветливыми, вежливыми, у них повышалась положительная активность и инициатива, они пытались помогать в уборке палаты, ухаживать за слабыми больными, были опрятны, у них улучшалась память, проявлялся интерес к своему здоровью и выписке домой. Больные с отсутствием аппетита, которых раньше кормили, начинали есть сами.

Приведем выписки из некоторых историй болезни:

Больная Д., 66 лет, поступила в больницу 11/II 1960 г. Диагноз: склероз сосудов головного мозга со слабоумием, резко выраженный аортокоронаро-



кардиосклероз атеросклеротический, аортomitральный порок атеросклеротического генеза, недостаточность кровообращения I степени. С 40 лет стала рассеянной, забывчивой, постепенно ухудшалась память. В течение последних 6 лет перестала справляться с привычной домашней работой, утратила самые элементарные навыки: не могла приготовить обед, обслуживать себя, стала неряшливой, суетливой, часто уходила из дому раздетая. У нее наблюдались зрительные и слуховые галлюцинации. В отделении растеряна, дезориентирована, тревожна, суетлива, временами возбуждена и агрессивна, эмоционально лабильна, часто плачет, не удерживается в постели. Речевому контакту недоступна, не фиксирует внимания, на вопросы не может ответить из-за отсутствия запаса слов и афатических расстройств. Значительно снижена память на текущие и прошедшие события, кормит ее персонал, неопрятна, ночью плохо спит.

Получала лечение метилдиазилом в течение 42 дней (с 27/IV по 21/V от 1 мл до 10 мл 0,1%-ного раствора, с 21/V по 9/VI 1960 г. по 4—6 мл 0,2%-ного раствора на инъекцию 2 раза в день). Больная с первых дней лечения стала спокойна, вежлива, приветлива, благодушна; выражение лица стало более осмысленное, охотно вступает в контакт, но из-за резкого обеднения запаса слов отвечает только на элементарные вопросы. Память остается сниженной на текущие и отдаленные события; имеются конфабуляции. Несложные инструкции выполняет; в палате подметает пол, успокаивает плачущую больную, ночью спит хорошо, ест хорошо, опрятна.

Больная П., 63 лет, поступила в больницу 24/II 1960 г. Диагноз: старческий психоз, аортокоронарокардиосклероз атеросклеротический с недостаточностью кровообращения А II степени. В последние два года появилась подозрительность, скупость, стала сварливой, бранилась; не справлялась с обычной домашней работой, периодически возбуждалась, не узнавала дочь, память резко снизилась; высказывала бредовые идеи преследования, временами отмечались зрительные галлюцинации. Стала неопрятной. Собирала вещи в узел и уходила из дому.

В отделении растеряна, дезориентирована, тревожна, возбуждена, временами агрессивна, не удерживается на месте, ищет якобы пропавшие вещи, заглядывает под кровать, забирает одежду больных. Контакту недоступна, память резко снижена на текущие и отдаленные события. Эмоционально лабильна, высказывает бредовые идеи ущерба, плохо ест, ночью плохо спит. После лечения аминазином 9,125 в течение курса больная стала немного спокойнее, но выраженная тревога, растерянность, суетливость остались.

После применения 0,1%-ного раствора метилдиазина в дозах от 1 до 6 мл на инъекцию 2 раза в день (0,001—0,006 г на инъекцию) в течение 23 дней у больной сознание прояснилось, выражение лица стало более осмысленным, исчезла тревога, стала контактной; эмоциональная лабильность оставалась; память немного улучшилась (из прошедшего хорошо помнит только период детства и юности). Внимание стало более устойчивым, выявилось ядро личности, стала вежливой, приветливой в обращении с окружающими, помогает в уборке палаты, беседует с больными, поправляет постель слабых больных. Ест хорошо, ночной сон нормализовался.

Остановимся подробнее на динамике некоторых соматических симптомов и данных специальных исследований. Артериальное давление плечевой артерии мы измеряли ежедневно до введения метамизила и через час после инъекции. У большинства больных, имеющих нормальное артериальное давление, через 1—2 часа после инъекции систолическое давление снижалось от 5 до 20 мм рт. ст.; у других оставалось без изменений, у некоторых повышалось на 5—10 мм рт. ст. У больных с повышенным артериальным давлением до 210/120 мм рт. ст.



систолическое давление снижалось на 30—50 мм рт. ст., а диастолическое — на 20—30 мм рт. ст. К концу курса лечения у некоторых больных повышенное исходное артериальное давление (как систолическое, так и диастолическое) нормализовалось, нормальное оставалось без изменений, а у 3 больных оно к концу курса лечения снизилось по сравнению с исходным. Так, у больной К., оно с 150/100 снизилось до 110/80, у больной Р. с 130/90 до 90/70, у больной Т. со 120/90 до 95/60.

Пульс измерялся одновременно с измерением артериального давления. Учащенный пульс через 1—2 часа после инъекции во многих случаях нормализовался, иногда учащался.

Клинические анализы крови и мочи показали, что изменений их состава под влиянием метамизила не наступило.

Нами было проведено также электрокардиографическое исследование больных после применения метамизила. Всего было сделано 73 электрокардиограммы у 25 больных: 26 электрокардиограмм до введения метилдиазила, 26 — через час после введения препарата, 21 — после курсового лечения метилдиазилом.

В ряде случаев наблюдалось улучшение электрокардиографических данных, которое выражалось в увеличении  $R-R$ , исчезновении или уменьшении количества экстрасистол до единичных, укорочении интервала  $P-Q$ , укорочении  $Q-T$ , сближении интервала  $S-T$  с изолинией, увеличении вольтажа волны  $T$ . В некоторых случаях наблюдалось ухудшение электрокардиографических показателей: уменьшался интервал  $R-R$ , углублялось  $Q$ , углублялись отрицательные  $T$ , наступала депрессия интервала  $S-T$ .

Изменения электрокардиограммы через час после введения метамизила у 25 больных были следующие: улучшение у 8 больных, незначительное улучшение у 3, без изменений у 10, ухудшение у 3, незначительное ухудшение у 1 больного.

Положительное влияние метамизила на сердце по электрокардиографическим данным видно из следующего примера.

Больная П., 63 лет, страдает аортокоронарокардиосклерозом атеросклеротическим с недостаточностью кровообращения II А. До введения метамизила: пульс 67—75 в минуту;  $RR=0,80''-0,90''$ ;  $P-Q=0,20''$ ,  $QRS=0,08''$ ,  $Q-T=0,40''$  (норма —  $0,35''-0,40''$ ). Ритм синусовый, правильный. Левое преобладание. Отмечается общее снижение вольтажа зубцов ЭКГ в стандартных и левых грудных отведениях. Зубец  $P$  уширен. Интервал  $S-T$  ниже изолинии (незначительно).

После введения метамизила — через час: пульс 67—70 в минуту;  $R-R=0,85''-0,90''$ ;  $P-Q=0,18''$ ;  $QRS=0,08''$ ;  $Q-T=0,36''$  (норма —  $0,35''-0,40''$ ). Отмечается некоторое увеличение вольтажа зубцов в II, III отведениях, укорочение интервала  $P-Q$  до  $0,18''$ .

Введение препарата улучшило предсердно-желудочковую проводимость, приблизило к норме электрическую систолу сердца, увеличило вольтаж зубцов II и III отведений.

Изменения электрокардиограмм после курсового лечения метамизилом следующие: всего — 21, улучшение — 14, без изменений — 3, ухудшение — 3, незначительное ухудшение — 1.



В качестве примера положительного влияния на электрокардиографические показатели курсового лечения метамизилом, может служить следующее наблюдение.

Больная Д., 66 лет, страдает аортокоронарокардиосклерозом атеросклеротическим с аортомитральным пороком атеросклеротического генеза и недостаточностью кровообращения II А. До курсового лечения метамизилом: пульс 70—92 в минуту;  $RR=0,65''-0,85''$ ;  $PQ=0,17''$ ;  $QRS=0,09''$ ;  $Q-T=0,40''$  (норма —  $0,35-0,4P$ ). Ритм синусовый, правильный. Преобладание не выражено. Отмечается высокий  $R_{II}$ .

После курса лечения метилдиазилом: пульс 60—63 в минуту;  $RR=0,95''-1,00''$ ;  $P-Q=0,16''$ ;  $QRS=0,08''$ ;  $Q-T=0,38''$  (норма —  $0,35''-0,40''$ ). Относительно высокие  $R_{II}$ ,  $III$   $св_6$ , высокий  $T_{св_6}$ .

По сравнению с ЭКГ, произведенной до введения метамизила, отмечается удлинение  $RR$ , укорочение  $P-Q$ , укорочение  $Q-T$ .

В ряде случаев на электрокардиограмме нами наблюдалось увеличение зубцов  $P$ , уменьшение (до исчезновения) числа политопных и номотопных предсердных экстрасистол. Это дает возможность предположить, что метамизил благоприятно воздействует на распространение биоэлектрических токов в предсердиях.

Отрицательное влияние метамизила на ЭКГ видно из следующего примера.

Больная П., 76 лет, страдает гипертонической болезнью II степени с гипертоническими кризами, общим упадком питания и мерцательной тахикардией.

Данные электрокардиограммы: мерцательная тахикардия, левограмма, наличие правожелудочковых экстрасистол, зубец  $T$  в стандартных и  $св_6$  отведениях на изолинии. По данным электрокардиограммы можно судить о глубоком диффузном поражении миокарда, больше левого желудочка, с явлениями мерцательной тахикардии и правожелудочковыми экстрасистолами.

После введения метамизила отмечено увеличение амплитуды отрицательного  $T_{II}$ ,  $III$ , появление отрицательных  $T_{св_6}$  и снижение интервала  $ST_{св_6}$ . Введение метамизила ухудшило состояние коронарного кровообращения в области задне-боковой части левого желудочка. Препарат отменен.

Интересно, что у ряда больных при ухудшении электрокардиограммы общее состояние при лечении метамизилом улучшилось (больные П., Л. и М.).

На основании изученных данных можно сделать следующие выводы:

1. После применения метилдиазила в большинстве случаев отмечается улучшение электрокардиографических показателей.
2. Ухудшение электрокардиографических данных наблюдалось у 3 больных: у одной с гипертонической болезнью II степени и мерцательной тахикардией; у второй с аортокоронарокардиосклерозом атеросклеротическим с хронической интерстициальной неспецифической пневмонией и мерцательной тахикардией; у третьей — с аортокоронарокардиосклерозом атеросклеротическим.

Учитывая большое значение при возрастных и сосудистых психозах реактивности организма, мы проводили исследования иммунобиологической реактивности организма у больных мето-



дом серограммы по А. И. Шапиро. Из 17 исследованных нами больных до лечения метамизилом только у 2 было отмечено нормальное количество антител, у остальных показатель нормальных антител был пониженным, что соответствовало клинической тяжести заболевания.

В результате лечения из 15 больных с пониженными иммунобиологическими показателями: у 6 больных клиническое улучшение сопровождалось повышением количества нормальных антител (у 4 больных сенильным психозом, у 1 — атеросклерозом, у 1 — пресенильным психозом); у 5 больных клиническое улучшение не сопровождалось повышением иммунобиологических показателей (у 4 с атеросклерозом сосудов головного мозга, у 1 больной со старческим психозом); у 2 больных, у которых не отмечалось улучшения, иммунобиологические показатели оставались пониженными; у 2 больных показатели снизились, хотя у них наблюдалось небольшое клиническое улучшение. У 2 больных, состояние которых улучшилось, иммунобиологические показатели оставались в пределах нормы, как и до лечения.

В тех случаях, когда наблюдалось повышение иммунобиологической реактивности, терапевтический эффект был более глубоким и более стойким.

Значительный интерес представляет сопоставление некоторых биохимических изменений в процессе лечения метамизилом с клиническими результатами лечения:

Мы исследовали уровень белка в крови и белковых фракций, липопротейны крови, протромбиновый индекс и уровень холестерина и лецитина в сыворотке крови.

Как известно, со стороны этих ингредиентов имеются изменения при старческих психозах и особенно при атеросклеротических психозах в старческом возрасте.

Под влиянием лечения метамизилом мы наблюдали изменения в спектре липопротейнов.

В случаях, когда наблюдался терапевтический эффект, значительно уменьшалась фракция  $\alpha$ -липопротейнов и увеличивалась фракция  $\beta$ -липопротейнов. Коэффициент отношения  $\beta$  к  $\alpha$  в этих случаях значительно увеличивался.

Под влиянием лечения метамизилом изменялись показатели холестерина и лецитина.

У больных, у которых терапевтический эффект от применения метилдиазила был выраженным, после лечения отмечалось понижение холестерина и увеличение лецитина.

Характерны также изменения протромбинового индекса. В большинстве случаев под влиянием метилдиазила он понижался (у 9 из 16 больных).

Белковые фракции, по нашим наблюдениям, не подверглись значительному изменению.



## Выводы

1. Метамизил является хорошим седативным средством: он действует значительно активнее, чем аминазин и другие седативные препараты.

2. Метамизил в применяемых нами дозах менее токсичен, чем аминазин и другие седативные препараты, и не вызывает тех осложнений, которые наблюдаются при лечении этими препаратами. Поэтому метамизил является очень ценным и эффективным седативным средством при возрастных психозах, протекающих с возбуждением, тревогой и сопровождающихся соматическими заболеваниями.

3. Под влиянием метамизила исчезала спутанность сознания, улучшалась память, больные начинали вести себя более правильно, появлялись некоторые элементы критики. Все это указывает, что не вся симптоматика при возрастных психозах органически обусловлена. Часть ее, по-видимому, является результатом функциональных изменений.

4. После лечения метамизилом наблюдается улучшение электрокардиографических показателей.

5. На основании биохимических исследований можно утверждать, что метамизил действует не только успокаивающе, но и значительно улучшает обмен веществ у больных пожилого возраста. Меняется соотношение лецитина и холестерина в пользу первого, исчезает тенденция к повышению свертываемости крови. Показатели биохимических исследований свидетельствуют о влиянии метамизила на основные патогенетические звенья при возрастных психозах, чем, по-видимому, и обуславливается его не только временный седативный, но и более стойкий лечебный эффект при этой группе психозов.

6. Наши данные дают основание предполагать, что относительными противопоказаниями для курсового лечения метамизилом являются гипертоническая болезнь II А степени с частыми гипертоническими кризами и кардиосклероз атеросклеротический, осложненный мерцательной тахикардией.

## О ЛЕЧЕБНОМ ДЕЙСТВИИ СПАЗМОЛИТИНА (ДИФАЦИЛА) ПРИ МАНИАКАЛЬНО-ДЕПРЕССИВНОМ ПСИХОЗЕ И ШИЗОФРЕНИИ

*О. М. Туркевич, Е. Н. Куцурубa, О. Т. Писанец, С. Н. Зеленский, Л. С. Ушеренко*

Киевская психоневрологическая больница им. И. П. Павлова (глав. врач — П. Н. Лемехов, научн. руков. — проф. И. А. Полищук).

Целью настоящей работы было выяснение терапевтической эффективности дифацила у больных маниакально-депрессивным психозом, шизофренией и другими психозами.



Основанием для применения дифацила при указанных психических формах психозов послужили работы С. В. Аничкова и Т. Н. Томилиной, в результате которых было установлено, что дифацил, являясь центральным холинолитиком, обладает угнетающим действием на центральную нервную систему и способен уравнивать возбудительный и тормозной процессы в коре головного мозга. Наряду с этим дифацил блокирует ганглии вегетативной нервной системы. Поэтому применение препарата является патогенетически обоснованным у больных маниакально-депрессивным психозом, у которых часто наблюдается застойное возбуждение в таламогипоталамической области, irradiирующие на кору головного мозга и периферию, вызывая повышение тонуса симпатической иннервации, у шизофреников, у которых повышен тонус парасимпатической иннервации.

Мы применяли для лечения 0,25%-ный раствор дифацила в форме параренальных блокад (по 100 мл в каждую околопочечную область 2 раза в неделю, всего 5—7 блокад) и внутримышечно 0,5—1% и 2%-ный раствор дифацила (на физиологическом растворе) в дозе 0,3—0,5 до 1,0—1,2 г от 4 до 30 инъекций, в среднем 20 инъекций на курс лечения.

Препарат использовался для лечения 72 больных, в том числе 47 больных маниакально-депрессивным психозом (43 в маниакальной и 4 в депрессивной фазе), 10 больных шизофренией большой давности заболевания и 15 больных с различными психозами (климактерическим, экзогенным и т. д.). У этих больных изучалась динамика психического состояния, исследовался пульс, артериальное давление, симптом Ашнера, определялись 17-кетостероиды в моче, абсолютное количество эозинофилов в периферической крови, белковые фракции крови методом электрофореза на бумаге, проводились электрокардиографические исследования. Изучалось непосредственное (после введения) и отдаленное действие этого препарата.

Психическое состояние у большинства больных уже через 3—5 минут после введения дифацила изменялось: наблюдалось седативное и снотворное действие препарата. Больные, находившиеся ранее в состоянии маниакального возбуждения и возбуждения иного характера, успокаивались и через 20—40 минут засыпали; сон у них продолжался от 1 до 3 часов. Большинство больных после пробуждения оставались спокойными, адекватными в высказываниях, более критически относились к своему состоянию, исчезала их злобность и раздражительность. У двух больных, находившихся до введения дифацила в состоянии спутанной мании с наплывом устрашающих зрительных галлюцинаций, после дифацилового сна исчезли галлюцинации, страх и ускоренный темп мышления. Больные говорили, что у них «прояснилось в голове», рассказывали о своих галлюцинаторных



переживаниях, отмечали, что после пробуждения от сна, у них голова стала ясная, им легче думать, в то время, как раньше «мысли прыгали, нельзя было сосредоточиться». Такое седативное действие дифацила после первых его инъекций у многих больных длилось 6—8 часов, иногда сутки, после чего у ряда больных снова наступало маниакальное возбуждение, но менее выраженное, чем до введения этого препарата. По мере продолжения лечения, промежутки успокоения становились все более длительными, и у ряда больных — после окончания курса лечения наступало состояние ремиссии.

Наряду с улучшением психического состояния у ряда больных мы отмечали также лечебное действие дифацила при некоторых сопутствующих соматических заболеваниях: при хроническом гепатите, бронхиальной астме, фурункулезе. Так, у двух больных хроническим гепатитом после первых инъекций дифацила боль в области печени прекратилась и не появлялась при пальпации, обострение при погрешностях в диете отсутствовало. У другой больной быстро купировались приступы бронхиальной астмы, спровоцированные катаром верхних дыхательных путей. У одной больной во время лечения этим препаратом быстро исчез фурункулез без применения других видов лечения (ранее она длительно им страдала).

Положительное действие дифацила на водный обмен сказывалось в усилении диуреза.

Со стороны вегетативной иннервации наиболее выраженные изменения сказывались через 1—2 часа после инъекции.

У большинства больных маниакально-депрессивным психозом уже через час после инъекции дифацила отмечалась нормализация рефлекса Ашнера (у 31 больного из 48).

Максимальное артериальное давление, там, где оно было слегка повышено или в норме, снижалось на 5, редко — 10 мм рт. ст., а при повышенном давлении — снижалось на 15—20 мм рт. ст., учащенный пульс урежался и приближался к норме. В небольшом числе наблюдений мы не получали указанных изменений. Вместо нормализации наблюдалось учащение пульса, вместо замедления — ускорение пульса при пробе Ашнера (у 11 больных из 48). Изменения отсутствовали у 6 больных. У одной больной с кардиосклерозом при однократном введении небольшой дозы дифацила мы получили извращенную реакцию: пульс ускорился с 80 до 128. Артериальное давление повысилось со 148/80 до 180/85, увеличилось замедление пульса с 20 до 40 при пробе Ашнера. Это сопровождалось также усилением возбуждения. По-видимому, такая реакция зависела от выраженности общего и мозгового артериосклероза с органическим поражением центральной нервной системы (и слабоумием). В процессе лечения нормализация пульса, артериального давле-



ния и рефлекса Ашнера становилась все глубже и устойчивее, что шло параллельно клиническому улучшению.

У некоторых больных в середине или к концу лечения мы отмечали после нормализации показателей вегетативной нервной системы их ухудшение, а через один-несколько дней наступало ухудшение и психического состояния. Появлялись бессонница, многоречивость и другие симптомы гипоманиакального состояния, которые можно было купировать инъекцией дифацила в день ухудшения состояния.

При выходе больных из психотического состояния наступала стойкая нормализация показателей вегетативной нервной системы, но у некоторых больных она наступала позже клинического выздоровления.

При лечении больных шизофренией дифацил также оказывал нормализующее действие на вегетативную нервную систему, только в другом направлении. Так, при исследовании у 4 больных пониженное максимальное и минимальное артериальное давление повысилось с 100/70 до 130/90, пульс участился с 88 до 108, рефлекс Ашнера через 2 часа после инъекции понизился (исходное замедление пульса на 24 удара; после препарата замедление на 4 удара в 1 минуту).

Таким образом, у больных шизофренией дифацил понижает повышенный тонус парасимпатической иннервации.

У больных с экзогенными, инволюционными и другими психозами также наблюдалась нормализация показателей со стороны вегетативной иннервации и наступало после нескольких инъекций улучшение психического состояния.

У двух маниакальных больных после введения дифацила отмечали не обычное седативное действие, а парадоксальное действие — усиление возбуждения.

Исследование кардиограммы у 14 больных показало, что у 9 из них с функциональной патологией сосудов сердца через час после инъекции дифацила исчезало нарушение коронарного кровообращения (спазмы коронарных сосудов) и у 2 больных нормализовалась внутрижелудочковая проводимость.

Исследование 17-кетостероидов в суточной моче при лечении дифацилом было проведено у 16 больных, из которых 12 находились в маниакальной фазе маниакально-депрессивного психоза, 2 больных страдали шизофренией, 1 — соматогенной депрессией и 1 — инволюционным психозом. Кроме 17-кетостероидов (17-КС) у этой группы больных исследовалось абсолютное содержание эозинофилов в периферической крови. Эти исследования проводились до введения дифацила, через 2 и 24 часа после инъекции препарата. У большинства больных выделение 17-КС до лечения находилось на достаточно высоком уровне. У отдельных больных, у которых лечению дифацилом предшествовала аминазинотерапия, содержание 17-КС в моче было очень



низким. В результате лечения, иногда сразу после первой инъекции дифацила, количество 17-КС в моче нарастало (максимально до 28,3 мг) у 7 больных; у остальных 9 изменений в выделении 17-КС не отмечалось, несмотря на применение различных доз. По данным эозинопенической реакции в ответ на введение дифацила стимуляция коры надпочечников наблюдалась у 9 больных (исследования проводились одновременно с исследованием 17-КС), однако интенсивность этой реакции была значительно меньшей, чем при пробе с АКТГ. Иногда наблюдалась диссоциация между показателями 17-КС и эозинофилов. У некоторых больных выделение 17-КС под влиянием дифацила нарастало, а эозинопеническая реакция была отрицательной, у других, наоборот, эозинопеническая реакция была достаточно хорошо выражена, а экскреция 17-КС не изменилась. Такое несоответствие в показателях этих тестов может быть обусловлено тем, что по 17-КС можно судить о среднесуточной активности коры надпочечников, а эозинофилы в наших исследованиях отражают функцию коры надпочечников двумоментно — на 2 и на 24-м часу после введения дифацила. Там, где не было стимуляции коры надпочечников, обычно не наблюдалось и терапевтического эффекта. У 26 больных проведено 61 исследование абсолютного количества эозинофилов в периферической крови до и через 2 часа после инъекции дифацила. В 39 случаях отмечено понижение количества эозинофилов, т. е. стимуляция коры надпочечников, причем в 32 из них было выраженное седативное действие; в 18 исследованиях отмечено повышение количества эозинофилов, также сопровождавшееся седативным действием препарата в 11 случаях. В 4 исследованиях особых изменений не обнаружено.

Таким образом, выводы А. Н. Поскаленко [137, 138] о стимулирующем действии дифацила на кору надпочечников подтверждаются и на нашем материале, однако некоторые больные или в силу ареактивности системы гипофиз — кора надпочечников не дали реакции или она не была выявлена из-за ограниченных возможностей применяемых тестов. Из 26 больных, у которых исследовалось абсолютное количество эозинофилов в периферической крови до лечения, у 9 оно было повышено, у 13 больных понижено, у 4 приближалось к норме (150—200).

У 14 больных маниакально-депрессивным психозом исследовались белковые фракции сыворотки крови. Исследования проводились до и через 2 часа после первого введения дифацила, в середине курса лечения при изменениях в психическом состоянии больных и по окончании лечения. У 17 из 20 больных, находящихся в маниакальной фазе циркулярного психоза, при исследовании крови через 2 часа после инъекции дифацила отмечалось увеличение количества общего белка, которое у этих больных обычно понижено. В 3 случаях оно оставалось без из-



менений. Это совпадало с той или другой степенью седативного действия препарата. По выходе из маниакальной фазы у этих больных также увеличивалось количество общего белка в сыворотке крови. Непосредственное влияние дифацила на отдельные фракции белков сказывалось в увеличении содержания альбуминов через 2 часа после инъекции, что сопровождалось почти всегда седативным действием. При стойком улучшении психического состояния больных и по выходе их из маниакальной фазы также отмечалось увеличение количества альбуминов. В отдельных наблюдениях через 2 часа после инъекций отмечалось увеличение  $\gamma$ -глобулинов, которое в 5 случаях шло параллельно с уменьшением количества альбуминов (в этих случаях седативного действия не отмечалось). С улучшением общего состояния больных  $\gamma$ -глобулины, как и другие фракции глобулинов, уменьшались. При ухудшении состояния у больных содержание  $\gamma$ -глобулинов в крови увеличивалось.

Для выяснения длительности непосредственного действия дифацила мы исследовали абсолютное количество эозинофилов в крови у 6 больных через каждые час и два часа в течение 6 часов и через 24 часа после инъекции. У всех больных максимум изменений отмечался через 2 часа. В связи с тем, что на основании клинических и лабораторных данных наиболее выраженные изменения отмечались от 1 до 2 часов после введения дифацила, можно думать, что препарат находится в организме и производит непосредственное действие до 2 часов с момента инъекции, затем он, по-видимому, разрушается и выводится из организма.

Мы отметили также, что после первых 2—3 инъекций наступает привыкание к препарату и начальная эффективная доза уже перестает оказывать седативное и снотворное действие, в связи с чем приходилось повышать дозу. Явление привыкания к дифацилу отмечено и в экспериментальной работе Т. Н. Томиной [158].

Всего проведено лечение 72 больных (из них 71 женщина и 1 мужчина), у части больных по 2—3 курса при повторных поступлениях. Выздоровление и значительное стойкое улучшение отмечалось у 45 больных, временное и нестойкое улучшение — у 9 больных, отсутствие изменений — у 18 больных (см. таблицу).

Мы отметили, что у части больных, принимавших дифацил без определенного седативного эффекта, имели место органические поражения центральной нервной системы (последствия травм), выраженный артериосклероз мозга (олигофрения) и привыкание к наркотикам и большим дозам снотворных.

Из разных форм психозов мы отметили наилучший лечебный эффект у больных маниакальной фазой маниакально-депрессив-



ного психоза у больных с выраженными вегетативными нарушениями.

При соблюдении правил введения раствора дифацила мы не отмечали осложнений ни местных, ни общих. При подкожном введении раствора наблюдалась местная реакция в виде скоропроходящей болезненности. Введение же 2%-ного раствора дифацила внутримышечно неболезненно. Инфильтратов, как при других видах терапии (аминазин, сульфазин), мы не наблюдали. Нужно отметить, что внутривенное введение дифацила особенно острое, противопоказано, в связи с его угнетающим влиянием на сердце; при других способах введения это не наблюдалось. Так, при попадании препарата в ток крови мы у одной больной наблюдали скоропроходящий коллапс, а у другой больной в течение нескольких минут несколько следующих один за другим эпилептиформных припадков.

#### Эффективность лечения дифацилом

Название заболеваний	Всего больных	Терапевтический эффект		
		выздоровление и значительное улучшение	временное небольшое улучшение	без изменений
Маниакально-депрессивный психоз (маниакальная фаза) . . . . .	43	34	6	3
Маниакально-депрессивный психоз (депрессивная фаза) . . . . .	4	—	—	4
Шизофрения . . . . .	10	3	—	7
Прочие психозы (экзогенные, инволюционные, органические заболевания ц. н. с. и пр.) . . . . .	15	8	3	4
<b>Всего . . . . .</b>	<b>72</b>	<b>45</b>	<b>9</b>	<b>18</b>

На основании наших наблюдений и литературных данных противопоказаниями к применению дифацила являются: тяжелые дегенеративные изменения печени и почек, выраженная коронарная недостаточность, выраженный артериосклероз, злокачественные формы гипертонии, токсемия, сепсис.

#### Выводы

1. Непосредственное и отдаленное действие дифацила при лечении этим препаратом психических больных выражается в седативном, снотворном эффекте, а также нормализующем действии на психические процессы у больных маниакально-депрессивным психозом и другими психозами.



2. Дифацил оказывал нормализующее действие на вегетативную нервную систему, на коронарное кровообращение, на белковые фракции крови, стимулировал кору надпочечников.

3. Терапевтический эффект препарата, по-видимому, зависит не только от блокирования узлов вегетативной нервной системы, но также и от снижения возбудимости коры головного мозга и таламо-гипоталамической области с влиянием, в свою очередь, центральной нервной системы на обменные процессы и эндокринную систему.

4. Дифацил может быть использован в психиатрической клинике для лечения больных маниакально-депрессивным психозом в маниакальной фазе и как седативное средство у других возбужденных больных, особенно, когда другие препараты, например аминазин, в больших дозах являются противопоказанными.

## К МЕХАНИЗМУ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕТАМИЗИЛА И МЕТИЛДИФАЦИЛА НА ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

*М. Н. Махсумов*

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

Фармакологические исследования метамизила и метилдифацила показали, что эти соединения обладают выраженным центральным и периферическим холинолитическими свойствами [55—65]. В частности, метамизил и метилдифацил оказывают тормозящее действие на моторную и секреторную функции желудочно-кишечного тракта [112].

В связи с широким применением центральных и периферических холинолитических препаратов в терапии некоторых заболеваний пищеварительного канала, было интересно выяснить механизм действия метамизила и метилдифацила на функции желудка и кишечника, что и являлось основной целью данной экспериментальной работы.

Изучение влияния метамизила и метилдифацила на периодическую деятельность желудка проведено на двух собаках с постоянной фистулой по Басову. Моторика желудка регистрировалась при помощи известной баллонной системы.

В 33 семи-восьмичасовых опытах были получены следующие результаты: метамизил (0,05—0,1 мг/кг) и метилдифацил (3—5 мг/кг) оказывали выраженное угнетающее действие на периодическую деятельность желудка.



Для выяснения механизма угнетающего эффекта исследуемых соединений проводились дополнительные опыты с использованием морфинного теста.

Как известно из работ А. И. Мордовцева [124], морфин в относительно малых дозах возбуждает периодическую деятельность желудка собаки. Такой эффект морфина объясняется его центральным действием. Кроме того, литературные данные об участии холинергических структур в механизме спазмогенного действия морфина и других алкалоидов группы опия [145, 286, 267] дали нам повод использовать морфинный тест для выяснения роли центрального компонента в действии холинолитиков на моторику желудка.

В наших опытах морфин в дозе 0,07 мг/кг при введении подкожно в фазу относительного покоя желудка вызывал внеочередные периодические сокращения или непрерывные движения его (14 опытов, см. рисунок).

Метамизил в дозах 0,02—0,03 мг/кг и метилдифацил в дозе 1 мг/кг при введении их за 10 минут до инъекции морфина частично предупреждали эффект последнего, а при введении на фоне усиленных сокращений желудка, вызванных морфином, угнетали моторику (см. рисунок).

Метамизил и метилдифацил в таких дозах сами обычно не проявляли угнетающего действия на спонтанную периодическую деятельность желудка собак, не получивших морфина. Для этого требуются по крайней мере вдвое большие дозы препаратов.

Из этих опытов видно, что угнетающее действие метамизила и метилдифацила на периодическую деятельность желудка отчасти связано с влиянием их и на центральные холинореактивные системы.

Ранее нами было установлено, что метамизил и метилдифацил оказывают угнетающее действие на спонтанные сокращения изолированной петли кишки по Николаеву — Субботину, а также изолированного отрезка кишки по Магнусу. Кроме того, в этих опытах было установлено, что метамизил и метилдифацил обладают периферическим холинолитическим действием на кишку.

Поэтому, на основании вышесказанных данных, можно сделать вывод о том, что торможение моторики желудка и кишечника метамизилом и метилдифацилом связано с влиянием холинолитиков как на центральные, так и на периферические холинореактивные структуры.

В опытах на двух собаках с павловским желудочком нами было установлено, что исследуемые холинолитики оказывают также угнетающее влияние и на секреторную деятельность желудка. По сравнению с результатами контрольных опытов, метамизил (0,3 мг/кг) удлинял латентный период секреции желу-

(5 мг  
но с  
лудоч



дочка (при даче животному мяса) в 2 раза и угнетал секрецию на 58% за первый час и на 38% за второй. Метилдифацил



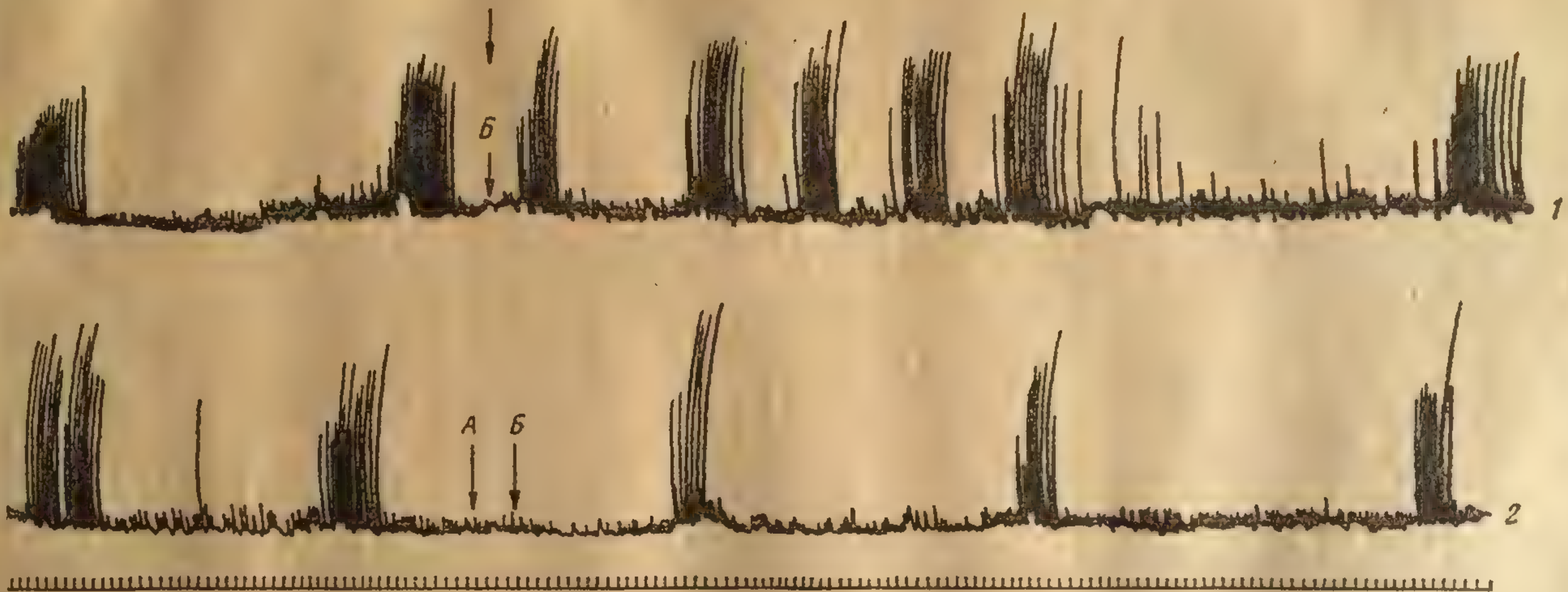
Антагонизм центрального действия метамизила и морфина.

1 — возбуждающее действие морфина на периодическую деятельность желудка; 2 — отсутствие возбуждающего влияния морфина, введенного после метамизила. Отметка времени через 4 мин.  
Стрелки: А — введение метамизила; Б — морфина.

(5 мг/кг) также удлинял латентный период секреции в 2 раза, но слабо влиял на секреторную деятельность маленького желудка.



дочка (при даче животному мяса) в 2 раза и угнетал секрецию на 58% за первый час и на 38% за второй. Метилдифацит



#### Антагонизм центрального действия метамизила и морфина.

1 — возбуждающее действие морфина на периодическую деятельность желудка; 2 — отсутствие возбуждающего влияния морфина, введенного после метамизила. Отметка времени через 4 мин.  
Стрелки: А — введение метамизила; Б — морфина.

(5 мг/кг) также удлинял латентный период секреции в 2 раза, но слабо влиял на секреторную деятельность маленького желудка.



Для выяснения механизма угнетающего действия центральных холинолитиков на сокообразовательную функцию желудка были проведены дополнительные опыты с применением коразола и пилокарпина.

Как известно, коразол оказывает стимулирующее действие на стволовые центры мозга. Этот эффект коразола больше выражен при угнетенном состоянии центров. Кроме того, в литературе имеются данные, говорящие о том, что в механизме действия ряда аналептиков (в том числе и коразола) принимают участие холинореактивные структуры [90, 143, 126]. В связи с этим нами был использован коразол для выяснения центрального влияния исследуемых соединений на секреторную способность желудка.

Оказалось, что коразол в дозах 5—10 мг/кг при подкожном введении частично снимал угнетающий эффект метамизила и метилдифацила. В табл. 1 приведены средние данные результатов опытов.

Таблица 1

Влияние холинолитиков и коразола на секреторную функцию павловского желудочка (собака Рекс)

Наименование веществ	Коли- чество опы- тов	Латент- ный период, мин.	Количество сока, мл		Кислотность сока				Перевари- вающая сила сока, мм	
			за 1-й час	за 2-й час	общая		свободная		за 1-й час	за 2-й час
					за 1-й час	за 2-й час	за 1-й час	за 2-й час		
Контроль . . . . .	5	6,3	7,2	4,8	108	111	82	80	2,5	2,0
Коразол . . . . .	5	6,0	6,8	5,0	114	112	90	72	2,0	2,0
Метамизил . . . . .	5	11,7	3,4	2,5	95	92	76	80	1,5	2,0
Метамизил и ко- разол . . . . .	5	10,1	4,9	3,8	95	90	84	70	2,0	2,0
Контроль . . . . .	5	5,0	6,8	5,2	112	110	90	95	2,8	1,8
Коразол . . . . .	5	4,4	6,1	4,8	115	105	92	90	3,0	3,0
Метилдифацил . .	5	11,0	5,3	3,9	113	110	86	86	2,5	2,0
Метилдифацил и коразол . . . . .	5	9,8	6,4	4,4	110	112	85	90	2,0	2,0

Для выяснения роли периферического холинолитического действия метамизила и метилдифацила в их влиянии на секреторную деятельность желудка были проведены опыты с пилокарпином.

Пилокарпин (М-холиномиметик) в дозе 0,5 мг/кг подкожно в 5 опытах вызвал заметную секрецию желудочка.

Метамизил (0,1 мг/кг) при одновременном введении с пилокарпином уменьшал эффект последнего на 50%, тогда как ме-



тилдифацил не оказывал заметного влияния на секрецию желудочка, вызванную пилокарпином. В табл. 2 приведены средние данные результатов опытов.

Таблица 2

Влияние холинолитиков на секрецию павловского желудочка, вызванную пилокарпином (собака Рекс)

Название веществ	Количество опы- тов	Латент- ный период, мин.	Количество сока, мл		Кислотность				Перевари- вающая сила сока, мм	
			за 1-й час	за 2-й час	общая		свободная		за 1-й час	за 2-й час
					за 1-й час	за 2-й час	за 1-й час	за 2-й час		
Пилокарпин . . . .	5	7	16,7	7,8	123	127	102	105	2	2
Метамизил и пи- локарпин . . . .	5	11	8,1	3,8	110	113	88	93	2	2
Метилдифацил и пилокарпин . . .	5	7	16,1	7,3	118	120	100	100	2	2

На основании полученных результатов можно отметить, что угнетающее действие препаратов на сокообразовательную функцию желудочка связано с их влиянием как на центральные, так и на периферические (М) холинореактивные системы (особенно метамизил).

В опытах на собаках с изолированной петлей тонкого кишечника по Тири-Велла нами наблюдалось угнетающее действие метамизила и метилдифацила на каломельную гиперсекрецию кишки по Савичу. Результаты дополнительных опытов с применением коразола и пилокарпина показали, что механизм действия центральных холинолитиков на секреторную функцию кишечника аналогичен механизму действия этих веществ на секреторную деятельность желудка.

### Выводы

1. Метамизил и метилдифацил оказывают тормозящее действие на моторную и секреторную функции желудочно-кишечного тракта.

2. Угнетающее влияние препаратов на функции желудка и кишечника связано с блокадой холинореактивных систем периферических и центральных синапсов.



## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАМИЗИЛА ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

*М. Г. Малкина, А. М. Розовский*

1-я терапевтическая клиника (зав. — д-р мед. наук М. Г. Малкина) Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского (дир. — заслуж. врач РСФСР, канд. мед. наук П. М. Леоненко)

До последнего времени лекарственная терапия язвенной болезни не имеет еще достаточного патогенетического обоснования и ограничена, в основном, использованием комплекса препаратов атропиноподобного действия и симптоматических средств.

Между тем, современное представление об этом заболевании как о страдании, обусловленном нарушением взаимоотношений между центральной нервной системой (корой головного мозга и подкорковыми вегетативными центрами) и желудочно-кишечным трактом, позволяет ставить вопрос о возможности применения более рациональной терапии новыми лечебными препаратами и в первую очередь холинолитическими средствами периферического и центрального действия.

Начиная с 1936 года за рубежом и у нас было синтезировано несколько препаратов холинолитического действия, которые оказались эффективными при лечении язвенной болезни.

За последние годы в СССР были синтезированы новые холинолитические препараты как периферического (гексоний, пентамин), так и центрального действия (амизил, дифацил и пр.), способные с различной силой нарушать проводимость в синапсах на разных уровнях дуги висцеральных рефлексов. Учитывая эти свойства, клиницисты используют многие ганглиоблокаторы и центральные холинолитики в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

В нашей клинике метамизил применяется с июля 1960 г. За 6 месяцев этот препарат получали 32 больных язвенной болезнью: 29 — с дуоденальной локализацией язвы и 3 — с язвой малой кривизны желудка, причем у одного из них в 1951 г. был наложен задний гастроэнтероанастомоз.

Двум больным из-за непереносимости препарата пришлось отменить последний в первые же дни. Среди остальных 30 больных было 22 мужчины и 8 женщин.

В возрасте 21—30 лет было 10 больных, 31—40 лет — 12 человек, 41—50 лет — 7 и старше 51 года — 1 больной.

Все больные находились в стационаре на диетическом рационе (стол 1а, 1б, и 1 по Певзнеру).

Только восемь больных имели короткий язвенный анамнез до одного года, 10 человек — до 3 лет, у остальных 12 был более чем 3-летний анамнез.



Метамизил внутрь — в нарастающих дозах от 0,004 до 0,024 г в день в 2—4 приема получало 14 больных, трем из них в дальнейшем препарат вводился внутримышечно в виде 1%-ного водного раствора по 0,5—1,0 мл; остальным 16 больным применялся 0,5%-ный раствор метамизила от 0,5 до 2,0 мл один раз в день внутримышечно.

Курс лечения продолжался от 6 до 40 дней, в среднем 24,6 дня; пребывание больных на койке — от 20 до 50 дней, средний койко-день — 37,5.

Большинство больных вполне удовлетворительно переносило препарат при назначении его внутрь и в виде инъекций. Лишь 2 больным из 30 пришлось отменить препарат на 1-й день лечения в связи с появлением экстрасистол.

Анализируя лечебное действие метамизила, мы базировались на сравнительной динамике симптомов болезни до и после лечения, как субъективных, так и объективных: болевой симптом, диспептические явления, дискинезии кишечника (понос, запор, «овечий» кал), наличие крови в кале, изменения секреции и кислотности желудочного сока и, наконец, рентгенологические данные.

Мы могли отметить следующую динамику этих симптомов:

	До лечения	После лечения
Болевой симптом		
Боль в подложечной области . . . . .	28	5
Болезненность при пальпации . . . . .	23	5
Диспептические явления		
Изжога . . . . .	5	4
Отрыжка . . . . .	7	—
Тошнота . . . . .	7	—
Рвота . . . . .	3	—
Дискинезия кишечника		
Понос . . . . .	5	1
Запор . . . . .	11	4
Кровь в кале (положительная реакция Грегер-сена) . . . . .	10	1

Следовательно, болевой симптом полностью исчез у большинства больных — у 23 из 28; у 4 больных боль стала незначительной, и только у одного симптом субъективной боли оставался и при выписке (больной получал препарат всего 6 дней).

Болезненность при пальпации сохранилась у 5 больных; при этом одна больная с упорно не заживавшей язвой желудка, многие годы лечившаяся различными методами, в последующем была оперирована (ист. бол. 4651); у 2 больных наблюдался сопутствующий холецистит, двое больных получали препарат всего 13 дней.



Заметно уменьшились и кишечные расстройства: запор прекратился у 6 больных из 11; понос остался лишь у одного больного. Реакция Грегерсена оставалась упорно положительной только у одной больной (ист. бол. 4651).

Вся указанная динамика позволяет признать в этом отношении лечение вполне удовлетворительным.

Желудочная секреция исследовалась нами с помощью тонкого зонда в ответ на кофеиновый завтрак: у 16 больных при динамическом исследовании закономерных изменений секреции желудка после лечения метамизилом не выявлено.

Рентгенологически симптом «ниши» до лечения был констатирован у всех 30 больных: контроль был проведен у 26 больных (у 14 из них после лечения «ниша» исчезла полностью); у 5 больных «ниша» уменьшилась, трое из них получали метамизил лишь 13—20 дней, у четвертой наблюдалось бессимптомное течение болезни, «ниша» у нее стойко держалась при полном отсутствии клинических проявлений, пятая больная была оперирована (ист. бол. 4651); не изменилась «ниша» у 7 больных, 6 из которых получали метамизил 26—40 дней. Известно, что симптом «ниши» может исчезать очень медленно, иногда он держится месяцами, и порой лишь отдаленные результаты могут служить показателем в этом отношении.

Следует остановиться на так называемых «побочных» явлениях. Как мы уже упоминали в начале работы, у двух больных мы были вынуждены отказаться от применения препарата с первых же дней: у больного Б. (ист. бол. 6232) с посттравматической энцефалопатией после дачи 0,003 г метамизила внутрь появилась сильная головная боль и резко повысилось артериальное давление; у другого больного М. (ист. бол. 7379) с сопутствующей генуинной эпилепсией внутримышечная инъекция 0,5 мл 1%-ного раствора метамизила вызвала головную боль, слабость, боль в области сердца, сердцебиение; вторая инъекция сопровождалась теми же явлениями, и от дальнейшего лечения метамизилом пришлось отказаться, однако боль в эпигастрии у больного прекратилась.

Лишь у 4 больных не отмечалось никаких побочных явлений; у остальных 28 мы констатировали те или иные реакции разного характера и интенсивности:

Нежелательные явления	Количество наблюдений
Общая слабость . . . . .	15
Головокружение . . . . .	13
Расстройство зрения . . . . .	13
Головная боль . . . . .	8
Сонливость . . . . .	6
Ретроградная амнезия . . . . .	2
Онемение конечностей . . . . .	9
Боли в мышцах и суставах . . . . .	6
Парез языка . . . . .	4



Нежелательные явления	Количество наблюдений
Сухость во рту . . . . .	3
Зуд кожи и парестезии . . . . .	4
Петехии на коже . . . . .	1
Расширение кожных сосудов . . . . .	6
Боли в области сердца . . . . .	3
Сердцебиения . . . . .	2
Экстрасистолы . . . . .	2
Снижение половой потенции . . . . .	3
Озноб . . . . .	2

Почти половина больных жаловалась на общую слабость, головокружение, онемение конечностей, появлявшиеся через 30 минут после введения препарата.

У 13 больных отмечено расстройство зрения в виде кратковременного нарушения аккомодации, мелькания «мушек» перед глазами или появления цветных кругов и полос.

У нескольких больных наблюдался длительный сон после внутримышечного введения препарата. У 4 больных отмечено появление зуда.

У 2 больных при значительном превышении индивидуальной дозы наблюдалась ретроградная амнезия.

Заслуживают также внимания колебания артериального давления. До лечения гипертония наблюдалась у 4 больных в возрасте 44—49 лет; у 2 давление нормализовалось (со 150/90 снизилось до 130/80), однако появилась головная боль; у 2 других артериальное давление осталось на повышенных цифрах (до 160/90), но головная боль исчезла. У 2 больных с гипотонией артериальное давление после лечения нормализовалось (поднялось с 75/45 до 110/70).

Вместе с тем, у 3 больных с нормальным артериальным давлением наблюдался подъем последнего (со 110/65 до 140/100), причем у этих больных появлялась головная боль и боли в области сердца.

Отмечались также боли в области сердца непосредственно после инъекции метамизила у 6 больных; однако на электрокардиограмме изменений выявлено не было. Все же в одном наблюдении при появлении экстрасистолы электрокардиограмма показала атрио-вентрикулярную блокаду I степени, которая не исчезла после прекращения лечения.

Все неприятные субъективные ощущения у больных исчезали через 1—2 дня после прекращения лечения метамизилом.

Наши наблюдения недостаточны, чтобы можно было сделать какой-либо окончательный вывод. Но все же мы должны констатировать терапевтический эффект этого препарата у большинства наших больных с язвенной болезнью.

Безусловно, более показательными будут отдаленные результаты лечения, особенно удлинение периода ремиссии и, возможно, предотвращение рецидивов.



Наблюдавшиеся нами побочные явления могли быть результатом превышения индивидуальных доз и повышенной чувствительности к препарату, особенно у лиц с выраженными изменениями со стороны центральной нервной системы, что не должно останавливать нас от дальнейшего применения метилдиазина.

Терапевтические дозы метамизила, по-видимому, очень индивидуальны.

Наши предварительные данные позволяют рекомендовать применение метамизила для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

## ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ МЕТИЛДИАЗИЛОМ И МЕТИЛДИФАЦИЛОМ

*Ц. Г. Масевич и М. Н. Махсумов*

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (зав. — чл.-корр. АМН СССР проф. С. М. Рысс) и отдел фармакологии ИЭМ АМН СССР (зав. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков).

Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки веществами атропиноподобного действия известно давно.

В последнее десятилетие с большим успехом используются в терапии язвенной болезни ганглиоблокирующие препараты (гексоний, тэтамон и др.) [131, 54, 202].

Представляет интерес изучить эффективность при язвенной болезни холинолитических веществ, блокирующих передачу импульсов в синапсах центральных холинореактивных систем.

С этой целью нами были использованы метамизил и метилдифацил, входящие в группу центральных холинолитиков.

Фармакологическое исследование на животных показало, что эти соединения обладают тормозящим действием на моторную и секреторную функции желудка и кишечника собак. В связи с этим казалось перспективным применение метамизила и метилдифацила у больных язвой двенадцатиперстной кишки.

Как известно, в патогенезе развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки несомненно играет большую роль центральная нервная система и, кроме того, при этом имеет значение пептический фактор.

Было изучено терапевтическое действие метамизила у 27 больных и метилдифацила у 17 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Все больные поступали в клинику с выраженным синдромом обострения болезни (боль, диспептические явления, запоры).



При поступлении больных, кроме обычно принятых в клинике исследований (анализ крови, рентгеноскопия желудка и т. д.), проводилось специальное исследование секреторной и моторной функции желудка. Кислообразующая функция желудка устанавливалась путем определения количества свободной соляной кислоты в желудочном соке натощак и в порциях, полученных в течение часа после откачивания остатка («часовое напряжение» по методу Н. И. Лепорского).

Ферментообразующая функция желудка изучалась по методу Метта. Представление о секреции внутреннего фактора было получено определением мукопротеина по методу Гласса.

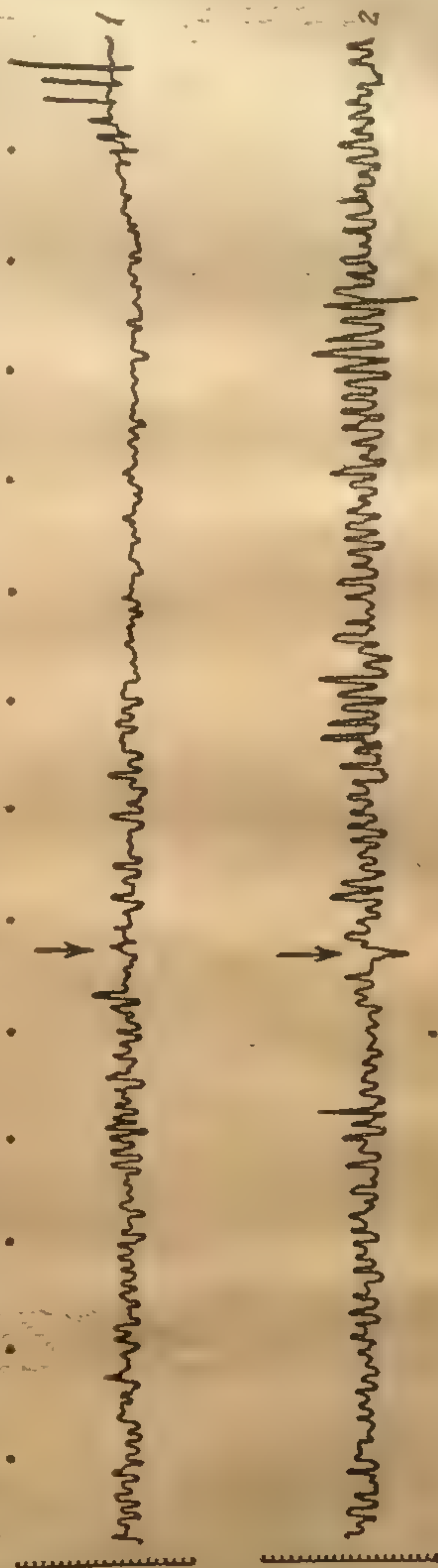
Моторная функция изучалась методом электрогастрографии на аппарате ЭГГ-2.

Препараты вводили внутримышечно: метамизил — 1—5 мг (0,2—0,5%-ные растворы), метилдифацил — 50—100 мг (5%-ный раствор) 3 раза в день, в течение 25—35 дней.

Препараты переносились больными в основном хорошо. Иногда имело место кратковременное головокружение, слабость в конечностях. Следует отметить, что побочные явления от метилдифацила были выражены меньше чем от метамизила.

Все исследования производились до и после курса лечения препаратами, за исключением электрогастрографии.

Результаты клинического эффекта препаратов представлены в табл. 2 и 3.



Влияние метилдифацила на моторику желудка.

1 — электрогастрограмма больного С.; 2 — электрогастрограмма больного К. Стрелки — введение метилдифацила (метамизила) в дозе 1 мг/кг. подкожно. Сверху отметка времени. Каждое деление три минуты.



При поступлении больных, кроме обычно принятых в клинике исследований (анализ крови, рентгеноскопия желудка и т. д.), проводилось специальное исследование секреторной и моторной функции желудка. Кислообразующая функция желудка устанавливалась путем определения количества свободной соляной кислоты в желудочном соке натощак и в порциях, полученных в течение часа после откачивания остатка («часовое напряжение» по методу Н. И. Лепорского).

Ферментобразующая функция желудка изучалась по методу Метта. Представление о секреции внутреннего фактора было получено определением мукопротеина по методу Гласса.

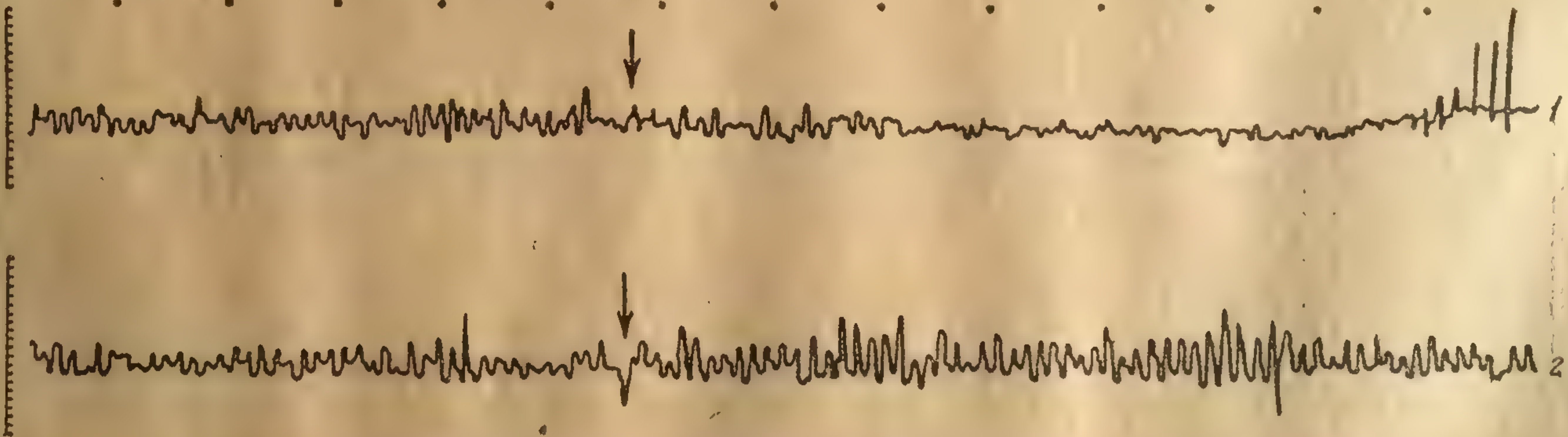
Моторная функция изучалась методом электрогастрографии на аппарате ЭГГ-2.

Препараты вводили внутримышечно: метамизил — 1—5 мг (0,2—0,5%-ные растворы), метилдифацил — 50—100 мг (5%-ный раствор) 3 раза в день, в течение 25—35 дней.

Препараты переносились больными в основном хорошо. Иногда имело место кратковременное головокружение, слабость в конечностях. Следует отметить, что побочные явления от метилдифацила были выражены меньше чем от метамизила.

Все исследования производились до и после курса лечения препаратами, за исключением электрогастрографии.

Результаты клинического эффекта препаратов представлены в табл. 2 и 3.



Влияние метилдиазила на моторику желудка.

1 — электрогастрограмма больного С.; 2 — электрогастрограмма больного К. Стрелки — введение метилдиазила (метамизила) в дозе 1 мг/кг подкожно. Сверху отметка времени. Каждое деление три минуты.



Таблица 1

## Характеристика больных, находившихся под наблюдением

Препарат	Количество больных	Пол		Возраст, лет			
		мужской	женский	до 30	30—40	40—50	50 и выше
Метамизил . . . . .	27	21	6	8	9	7	3
Метилдифацил . . . . .	17	13	4	4	7	5	1

Таблица 2

## Результаты клинического применения препаратов

Препарат	Количество больных	Средняя продолжительность лечения, дни	Исчезли боли			Боли остались	Рентгенологически «ниша» обнаружена		Диспептические явления	
			на 3—5-й день	на 5—10-й день	на 10-й и выше		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Метамизил . . . . .	27	34,5	8	11	4	4	27	14	19	7
Метилдифацил . . . . .	17	36,0	3	10	—	4	17	11	10	7

Таблица 3

Показатели исследования желудочного сока<sup>1</sup>

Препарат	Количество больных	Количество больных					
		с увеличенным содержанием соляной кислоты в соке		с увеличенным содержанием мукопротенна в соке		с повышенной переваривающей силой сока	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Метамизил . . . . .	27	24	5	20	7	15	8
Метилдифацил . . . . .	17	13	7	15	10	12	10

<sup>1</sup> За норму было принято содержание соляной кислоты натошак — 0—10, в порциях «часового напряжения» — 20—40; мукопротенна — натошак 23 и в порциях «часового напряжения» — 25—50; переваривающая сила в миллиметрах натошак — 0—4, в порциях «часового напряжения» — 7—10.



Результаты изучения влияния препаратов на моторную функцию желудка после пробного завтрака показали, что метамизил и метилдифацил оказывали нерезко выраженное угнетающее действие, а в некоторых случаях они не оказывали никакого влияния на моторную функцию желудка во время пищеварения (рисунок).

Таким образом, длительное применение метамизила и метилдифацила оказывает положительное влияние не только на функциональное состояние желудка, но и на клиническое течение заболевания.

При комбинированном применении центральных холинолитиков с другими терапевтическими средствами (беллоид, гексоний, переливание крови) получен более выраженный клинический эффект.

Положительный эффект от применения метамизила и метилдифацила проявляется в нормализации нарушенных функций желудка: снижение кислотообразующей, ферментообразующей функции, а также уменьшение содержания мукопротеинов желудочного сока.

Проведенная работа позволяет рекомендовать метамизил и метилдифацил к применению в клинической практике.

## Глава II

### ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ В ХИРУРГИИ

*П. П. Денисенко*

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков).

Способность центральных холинолитиков оказывать выраженное угнетающее влияние на центральную нервную систему привлекает внимание исследователей теоретической и клинической медицины возможностью использовать эти вещества не только в качестве транквилизаторов, но также и в комбинации с другими средствами, что имеет большое значение для анестезиологии и противошоковой терапии.

Настоящее сообщение содержит материалы экспериментальной разработки некоторых вопросов в этом направлении.

Эффективность сочетания центральных холинолитиков с другими фармакологическими агентами. Материалы эксперимен-



тального изучения комбинированного действия центральных холинолитиков и наркотиков частично уже опубликованы [228, 61, 89], и ряд веществ этой группы получил высокую оценку со стороны анестезиологов, успешно применяющих центральные холинолитики для потенцирования наркоза и предупреждения операционного шока (см. статьи этого сборника, а также [68]).

В работах [261, 191, 212, 222, 227, 109] было показано наличие в различных структурных образованиях головного мозга, в частности, в ретикулярной формации, не только адренергических, но также и холинореактивных систем. Была установлена роль этих систем в активации коры головного мозга [58, 59, 69].

Широкое применение адренонегативных средств (аминазина и его заменителей) показало, что эти вещества хотя и снижают в значительной степени функциональную деятельность головного мозга, однако они не способны полностью блокировать проведение импульсов в центральной нервной системе. Кроме того, применение веществ фенотиазинового ряда в больших дозах не безопасно для организма и чревато иногда непоправимыми последствиями — эти препараты не предупреждают развитие травматического и операционного шока, но полностью предупреждают действие противошоковых средств (см. материалы симпозиума по анестезиологии 24—28 октября 1960 г.). Потребность же в получении временной (частичной или полной) деафферентации головного мозга чрезвычайно большая. Пытаться достигнуть такого состояния организма с помощью одних только фенотиазиновых производных по крайней мере не физиологично, так как воздействуя лишь на адренергические синапсы, мы блокируем только одну часть проводящей системы, оставляя интактной другую — холинергическую. Нам кажется, что наиболее оправданным будет стремление снизить функциональную деятельность головного мозга путем блокады холинергических и адренергических структур проводящей системы.

Наши опыты на кошках и кроликах показали, что применяя адренолитики (аминазин) и центральные холинолитики в значительно меньших дозах, чем обычно употребляют эти препараты, можно получить выраженное снижение функционального состояния и деятельности головного мозга, вплоть до деафферентации. Следует особо отметить, что такое сочетание двух групп веществ при выраженном седативном эффекте не будет препятствовать действию противошоковых, вазопрессорных и антигистаминных средств.

Так, например, для получения выраженного седативного и потенцирующего эффекта достаточно применить аминазин в дозе 10 мг, при условии если одновременно будет применен метамизил или другой центральный холинолитик. Незначительное количество аминазина не вызывает снижения кровяного давления и не препятствует действию вазопрессорных веществ. В то же



время сочетание адreno- и холинолитических агентов надежно предохраняет ц.н.с. от перераздражения, так как указанные препараты блокируют проведение импульсов в первую очередь в ретикулярной формации, в частности, в восходящей активирующей системе.

Природа и характер действия центральных холинолитиков на головной мозг обуславливают возможность усиления под их влиянием действия не только наркотиков и веществ фенотиазинового ряда, но также позволяет изменять эффекты анальгетиков.

Изучение комбинированного действия анальгетиков и центральных холинолитиков показало, что последние способны в значительной мере усиливать одни и ослаблять другие эффекты морфина и его заменителей. Степень такого воздействия зависит от доз и свойств холинолитиков.

В опытах на кроликах с определением анальгезирующего действия было установлено, что центральные холинолитики сами по себе не оказывают обезболивающего эффекта при введении их животному в обычных дозах. Однако, если на этом фоне ввести морфин или промедол в подпороговой дозе (0,5 мг/кг внутривенно), то наступает отчетливый анальгезирующий эффект, более выраженный и продолжительный, чем при применении промедола в действующих дозах (1—2 мг/кг). Так, например, в норме скрытый период реакции кролика на тепловое раздражение кончика носа составлял 4—4,5 секунды. После внутривенного введения промедола в дозе 0,5 мг/кг скрытый период увеличивался на 2 секунды только в первые 10 минут после инъекции. После внутривенного введения центрального холинолитика метамизила в дозе 2,5 мг/кг скрытый период реакции увеличился до 8 секунд в первые 10 минут. Применение на этом фоне промедола в указанной выше дозе обусловило наступление полной анальгезии (реакция кролика на тепловое раздражение отсутствовала при экспозиции свыше 30 секунд) в течение первых 20 минут. Скрытый период реакции в течение последующего часа колебался от 28 до 16 секунд.

В опытах на мышах были получены такие же данные об усиливающем влиянии центральных холинолитиков на действие анальгетиков.

Эксперименты на мышах были поставлены по следующей методике. Болевая чувствительность у животных определялась по реакции на тепловое раздражение лапок. Для этого нами был сконструирован специальный пустотелый столик (800 × 250 × 40 мм) со съемными чуть пологими бортиками высотой в 10 см. Столик подогревался водой от термостата так, что можно было сохранять нужную температуру поверхности столика. Для раздражения животных нами была избрана температура в 57°. На поверхность столика одновременно помещали 15 мышей:



5 — контрольных, 5 — подопытных, которым внутрибрюшинно вводили морфин (4; 7,5; 10 мг/кг) и 5 мышей, которым внутрибрюшинно вводили один из центральных холинолитиков вместе с морфином или промедолом. Учитывалось время, в течение которого мыши оставались на столике. Болевая чувствительность считалась нормальной, если животные выпрыгивали на борт столика в течение минуты. Под влиянием морфина и комбинации его с холинолитиками болевая чувствительность снижалась. За полную анальгезию принимали такой случай, когда мыши оставались на поверхности столика дольше 4 минут.

В качестве примера приводим средние данные (из 20 наблюдений в каждой серии) опытов сравнительной оценки анальгезирующего действия морфина и комбинации его с тремя центральными холинолитиками (табл. 1).

Таблица 1

Влияние некоторых центральных холинолитиков на анальгезирующий эффект морфина  
(время в минутах, в течение которого мыши покидали площадку нагревательного столика)

Препарат	Доза, мг/кг	Время после применения препаратов (в минутах)							
		15	30	45	60	75	90	105	120
Контроль . . . . .		1,0	0,8	0,5	0,5	0,45	0,4	0,35	0,3
Морфин . . . . .	7,5	3,6	3,2	2,8	1,6	1,7	1,6	1,6	1,2
Метамизил + морфин {	5,0 7,5	5,2	5,0	4,5	3,6	3,3	3,1	3,0	2,8
Пентафен + морфин {	40,0 7,5	4,2	3,8	3,1	3,0	2,4	2,1	2,0	1,8
Апрофен + морфин {	20,0 7,5	4,7	4,4	3,8	3,3	2,8	2,6	2,5	2,3

Как в опытах на кроликах, так и в опытах на мышах было отчетливо выявлено, что усиливающее влияние центральных холинолитиков на действие анальгетиков неодинаково и зависит не только от дозы, но и от специфических свойств холинолитических препаратов. Наиболее выраженное усиливающее влияние оказывали те вещества, которые обладают преимущественно М-холинолитическими свойствами. Такое различие в выраженности усиливающего эффекта обусловливается, очевидно, локализацией проявления действия самих холинолитиков.

Как было уже указано ранее, такие холинолитики, как метамизил, скополамин, амизил, оказывают блокирующее влияние преимущественно на подкорковые структуры и ретикулярную формацию. Действие морфина, как известно, наиболее выражено проявляется также в этих образованиях. Возможно, что



это и является одним из условий, обеспечивающих преобладание М-холинолитиков в усиливающем влиянии на действие морфина по сравнению с Н-холинолитиками (например, спазмолитином).

Клинические наблюдения при назначении в различных случаях метамизила (от 0,5 до 5 мг) в сочетании с морфином или промедолом (обычные терапевтические дозы) показали, что такая комбинация обуславливает более выраженный и более продолжительный, чем при употреблении одних анальгетиков, обезболивающий эффект. Кроме того, нами были испытаны в эксперименте и в клинике сочетания морфина и метамизила (препарат аниден-один, 1 мл которого содержит 2,5 мг метамизила и 10 мг морфина), а также смесь под названием аниден-два (в 1 мл находится 20 мг промедола, 10 мг аминазина и 2,5 мг метамизила). Указанные комбинированные препараты зарекомендовали себя как хорошие депрессанты при операциях под местной анестезией и даже без нее (челюстнолицевые и лор-операции и др.), а также как транквилизаторы и анальгетики (в детской практике при ранней функциональной разболтанности сустава после кровавого вправления застарелого вывиха бедра и т. п.; в послеоперационный период после резекции легкого и т. п.).

О влиянии центральных холинолитиков на возбуждение, вызываемое морфином, было сказано в предыдущей главе.

**Влияние центральных холинолитиков на возникновение нервно-травматического шока.** Эта серия опытов была поставлена на кроликах и кошках. Было установлено, что сильное нервно-эмоциональное возбуждение у кошек значительно облегчает (почти на 50%) наступление травматического шока. Нервно-эмоциональное возбуждение провоцировалось тем, что к ненаркотизированной кошке, привязанной к станку, подвели собаку и давали возможность последней обнюхивать кошку и лаять на нее (экспозиция 5 минут).

Невозможность убежать от собаки или оказать ей сопротивление приводили кошку в состояние сильнейшего возбуждения, вплоть до непроизвольного мочеиспускания и дефекации. Нанесение после этого кошке механической травмы (бедер) даже в 2 раза менее сильной, чем обычно (75—100 ударов), вызывало у кошек шок такой же или даже большей тяжести, как в случае нанесения большой механической травмы без «стресса» (200 ударов).

Если же в начале опыта кошке вводили один из центральных холинолитиков, то реакция ее на присутствие собаки была весьма слабой и никогда не достигала такой силы и выраженности, как в контрольных опытах. В опытах с применением центральных холинолитиков мы не наблюдали также и глубокого первичного шока, хотя механическая травма бедер была не



меньшей, а значительно большей, чем в контроле, вплоть до перелома костей.

Электрофизиологические исследования реактивности различных образований головного мозга (чаще это были соматосенсорная область коры и ретикулярная формация среднего мозга) до, во время и после нанесения нервно-болевого травмы в контроле и в опытах с применением центральных холинолитиков помогли понять, в определенной мере, природу защитного противошокового действия этих веществ. Было выявлено, что без применения центральных холинолитиков присутствие собаки вызывало у кошек значительные изменения (типа возбуждения) в биоэлектрической активности головного мозга. Нанесение животному на этом фоне механической травмы приводило к тому, что клетки ретикулярной формации и коры (в меньшей степени) теряли способность отвечать на световое или звуковое раздражение пороговой величины. Мозг не усваивал заданный ритм раздражений, а стимулы надпороговой силы вызывали часто неадекватную реакцию. Со временем состояние головного мозга (как и всего животного) еще более ухудшалось.

В опытах с применением центральных холинолитиков наблюдалась совершенно иная картина. Несмотря на то, что эти препараты в применяемых нами дозах сами по себе вызывали значительные изменения в биоэлектрической активности головного мозга, вплоть до подавления способности реагировать на световые и звуковые раздражители, через 1—2 часа после нанесения нервно-болевого травмы можно было получить отчетливую реакцию на раздражение пороговой силы. Первичный шок в таких случаях не наступал совсем или был незначительно выражен.

Можно полагать, что защитное противошоковое действие центральных холинолитиков в данном случае заключается во временном обратимом блокировании холинореактивных систем головного мозга и в первую очередь ретикулярной формации, в угнетении восходящей активирующей системы и временном нарушении межцентральных взаимоотношений, что и обуславливает изменение (уменьшение) реакции на нервную и болевую травму.

Как было показано нами ранее [64], при длительном болевом раздражении в первую очередь страдает ретикулярная формация среднего мозга. Лабильность последней резко снижается, в то время как клетки коры мозга еще сохраняют способность усваивать заданный ритм светового или звукового раздражения<sup>1</sup>.

Изменение (снижение) функционального состояния ретикулярной формации приводит, очевидно, к нарушению межцен-

<sup>1</sup> Виноградов В. М. и др., в книге «Шок и терминальные состояния», стр. 107.



тральных взаимоотношений и в первую очередь между корой и вегетативными центрами. Последние полностью или частично выходят из-под регулирующего влияния коры мозга, что незамедлительно проявляется в целом ряде вегетативных нарушений.

С другой стороны, снижение лабильности, заторможенность ретикулярной формации, особенно ее восходящей активирующей системы, играет защитную биологическую роль только до определенного момента. Слишком затянувшаяся во времени «деафферентация» коры головного мозга, вследствие выключения активирующего влияния подкорки приводит к нарушению интегративных способностей высших центров (кому не известна общая заторможенность и «безучастность» шокового больного). В свою очередь такие изменения функциональной деятельности коры в обратном порядке пагубно сказываются на состоянии и работе подкорковых, жизненно важных центров.

Разумеется никак нельзя не принимать во внимание участие в таком чрезвычайно сильном патологическом процессе, как травматический шок, гуморальных факторов, эндокринной системы, в частности системы гипофиз — кора надпочечников. О влиянии центральных холинолитиков на нейро-эндокринную систему см. следующую главу настоящего сборника.

Возможно также, что одним из элементов сложного механизма противошокового действия центральных холинолитиков является их способность снижать основной обмен и тканевое дыхание, что предохраняет мозг от непроизводительной траты энергии во время нервно-болевого «стресса» (подробнее о влиянии центральных холинолитиков на дыхание и обмен см. в специальной статье этого сборника). Необходимо отметить, что центральные холинолитики могут быть использованы не только для предупреждения, но также и для лечения травматического шока. К этому имеются следующие предпосылки.

При травматическом шоке, как это хорошо установлено многочисленными экспериментами, в центральной нервной системе отмечается увеличение содержания ацетилхолина, снижение тонуса симпатической нервной системы, повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера. Все это приводит вначале к функциональным, а со временем и к морфологическим изменениям в головном мозгу, в частности, развивается отек ствола мозга. Эти патологические сдвиги в свою очередь могут вызвать (явиться причиной) нарушения в дыхательной и сердечно-сосудистой системах, общем обмене и т. д.

Центральные холинолитики, в частности метамизил, могут предупреждать перевозбуждение центральной нервной системы, препятствовать действию накапливающегося в избытке ацетилхолина, нарушают передачу болевых импульсов в центральной нервной системе, снижают основной обмен и т. п. Этим самым



центральные холинолитики могут оказать положительное действие при шоке.

Выраженное угнетающее влияние центральных холинолитиков на стволовую часть и подкорковые образования головного мозга, а также снижение обмена создавали предпосылки для возможности применения центральных холинолитиков в нейрохирургии с целью предупреждения развития отека мозга. Экспериментальные и клинические исследования подтвердили правильность таких предположений.

Полученные нами данные в этих и предыдущих исследованиях позволили рекомендовать центральные холинолитики для практического применения в анестезиологии и хирургии. Клиническая проверка (около 3000 случаев) показала обоснованность таких рекомендаций и выявила высокую эффективность препаратов (см. публикуемые статьи в этом и других сборниках).

## ВЛИЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ НА СНОТВОРНЫЙ ЭФФЕКТ БАРБАМИЛА И ХЛОРАЛГИДРАТА У МЫШЕЙ

В. Б. Исаченко

Лаборатория фармакотерапии (зав. — проф. Н. А. Хараузов) отдела фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР (зав. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков).

Комбинирование снотворных веществ с различными фармакотерапевтическими агентами широко используется в клинике, так как при сочетании снотворных с одним или несколькими препаратами, обладающими наркотическими, анальгезирующими или холинолитическими свойствами, достигается уменьшение дозы каждого из них, снимаются возможные побочные явления и наблюдается более выраженный эффект.

В настоящее время большое внимание уделяется комбинированному действию снотворных с центральными холинолитиками. Из ряда давних работ [78, 119, 198, 203] известно, что сочетание снотворных со скополамином, относящимся к веществам холинолитического действия, увеличивает силу и продолжительность наркотического эффекта. Имеются экспериментальные и клинические данные относительно комбинированного действия снотворных с атропином, но этот материал носит очень разноречивый характер. Н. А. Аносовым [18] показано, что при употреблении больными люминала в сочетании с пентафеном терапевтический эффект значительно усиливается. Имеются указания о практическом применении препарата, составляющего комбинацию тразентина и люминала, выпущенного фирмой Циба. Работами отдела фармакологии ИЭМ, в частности П. П. Денисенко [55, 56, 57, 60, 61], показано, что разные холинолитики в значи-



тельной мере удлиняют эффект снотворных и наркотиков и что они отличаются по интенсивности действия, оказывая угнетающее влияние на биоэлектрическую активность головного мозга и нарушают высшую нервную деятельность. Обнаружена их высокая эффективность в различных областях практической медицины. Задачей данного исследования было: 1) провести сравнительную оценку степени возможного усиления действия снотворных центральными холинолитиками при применении тех и других в различных дозировках, 2) установить скорость наступления снотворного состояния и 3) определить длительность этого состояния по сравнению с действием одного снотворного.

Опыты были выполнены на белых мышах-самцах весом 18—20 г. В качестве снотворных были взяты два вещества — барбитал и хлоралгидрат. Из центральных холинолитиков были обследованы из производных диэтиламиноэтанола амизил (диазил), пентафен и спазмолитин (дифацил), а из производных тропина — тропацин и атропин.

Снотворные и холинолитики вводили мышам под кожу спины. Первым как правило вводили холинолитик, а вслед за ним снотворное. Критерием для суждения о силе действия данного сочетания веществ служило наличие «бокового положения» (БП). Снотворные использовались в дозах, вызывающих БП у 1—2 мышей из 10. Такими дозами были: для хлоралгидрата — 250—300 мг/кг, для барбитала — 50—60 мг/кг. Начальные явления, т. е. незначительные нарушения координации движений, возникали после применения хлоралгидрата в дозе 150—200 и для барбитала 40 мг/кг.

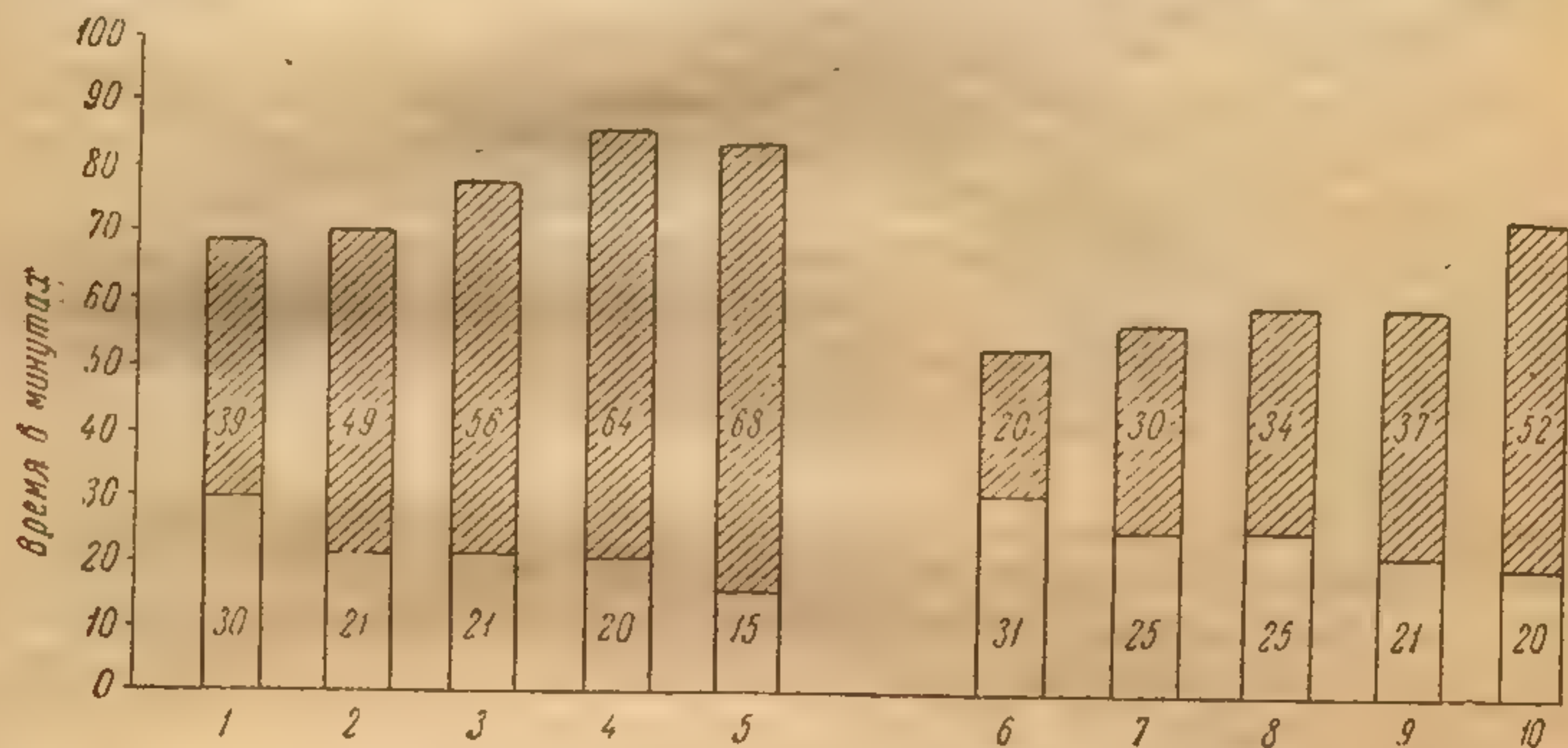
Холинолитики применялись в дозах, 10, 20, 30 мг/кг, а в ряде случаев — 1 и 5 мг/кг. Холинолитики не вызывали ни БП, ни видимых изменений в поведении мышей. Лишь при применении диазила, пентафена, дифацила и тропацина в дозе 30 мг/кг наблюдалась некоторая вялость и ограничение подвижности мышей. После введения атропина в такой же дозе наблюдалась несколько повышенная двигательная активность подопытных животных.

Каждая доза снотворных комбинировалась с несколькими дозами холинолитиков, а именно с диазилом, пентафеном, дифацилом, тропацином и атропином в дозах от 1 до 30 мг/кг. Доза в 1 мг/кг была взята в сочетании только с наиболее сильными холинолитиками, а именно в опытах с диазилом и пентафеном.

Сами по себе хлоралгидрат и барбитал в максимальных из взятых в данной серии опытов дозах, а именно для хлоралгидрата 300 мг/кг и для барбитала 60 мг/кг, вызывали БП не более как у 1—2 мышей из 10. При совместном же применении снотворных в этих же дозах с разными дозами холинолитиков (диазилом, пентафеном, дифацилом, тропацином и атропином) соответствующий эффект значительно усиливался при всех соче-



таниях. Причем наибольшее усиление снотворного эффекта наблюдалось при совместном действии хлоралгидрата и барбитала с диазилом. Так один хлоралгидрат вызывал БП у 1—2 мышей, при добавлении же диазила из расчета 1 мг/кг количество мышей, впадавших в БП, увеличивалось до 5, а при применении диазила в больших дозах число их доходило до 10. Такое же соотношение наблюдалось и при комбинации диазила с барбиталом. Помимо того, удавалось вызвать БП у ряда мышей при сочетании диазила с малыми дозами снотворных, а именно 150—200 мг/кг для хлоралгидрата и 40—50 мг/кг для барбамил.



Скорость наступления и длительность бокового положения (БП) в минутах при сочетаниях снотворных с холинолитиками.

Высота белых столбиков показывает через сколько минут наступило БП; высота заштрихованных столбиков — как долго это состояние продолжалось. 1 — хлоралгидрат (ХЛГ); 2 — пентафен + ХЛГ; 3 — тропацин + ХЛГ; 4 — дифацил + ХЛГ; 5 — диазил + ХЛГ; 6 — барбамил; 7 — дифацил + барбамил; 8 — пентафен + барбамил; 9 — тропацин + барбамил; 10 — диазил + барбамил.

мила, которые сами по себе БП вообще ни у одной мыши не вызывали. Действие пентафена при сочетании с такими же малыми дозами снотворных оказалось несколько слабее; остальные холинолитики (дифацил, тропацин и атропин) при сочетании с малыми дозами снотворных видимого усиления снотворного эффекта не оказывали, о чем мы судили по отсутствию БП.

Таким образом, первое место по усилению снотворного действия занимает диазил, затем пентафен, дифацил, тропацин и атропин.

Как было уже выше упомянуто, попутно определялось время латентного периода от момента введения веществ до наступления БП и длительность его при данных сочетаниях (эти данные представлены на рисунке).

Из полученных данных следует, что если для хлоралгидрата и барбитала скорость наступления БП в среднем составляла 30 минут, то при сочетании их с холинолитиками это время зна-



чительно сокращалось: при сочетании с диазилом почти в два раза (от 15 до 20 минут), а с другими холинолитиками — от 20 до 25 минут. Удлинялась также и продолжительность БП сравнительно с таковой у контрольных животных, т. е. получавших одно снотворное. Так, длительность БП при введении одного хлоралгидрата равнялась 39 минутам, при сочетании его с холинолитиками колебалось от 49 до 68 минут. Длительность БП для барбамила составляла 20 минут, в сочетании его с диазилом увеличивалась до 52 минут, а с другими холинолитиками — от 30 до 37 минут.

Таким образом, как по скорости наступления БП, так и по длительности его действия первое место занимает диазил.

Все цифровые данные статистически обработаны и достоверны за исключением опытов с атропином, в связи с чем результаты этих экспериментов мы и не приводим.

В результате изложенного можно сказать, что все испытанные нами центральные холинолитики в сочетании с хлоралгидратом и барбамилем обладают способностью значительно усиливать действие снотворных и что это действие проявляется как при увеличении дозы снотворного (при одной и той же дозе холинолитика), так и при увеличении дозы холинолитика (при одной и той же дозе снотворного), т. е. наблюдается ясно выраженное потенцирование, проявляющееся не только в скорости наступления БП, но и в удлинении его. Таким образом, принимая во внимание данные эксперимента на животных и имеющийся клинический материал, можно считать, что, снижая дозу снотворного при использовании его в комбинации с центральными холинолитиками, можно устранить ряд возможных побочных явлений. В наибольшей степени взаимно потенцирующее действие проявлялось при сочетании снотворных с диазилом и пентафеном.

Это положение вполне справедливо при сопоставлении холинолитических, в частности противореколиновых, эффектов для соединений диэтиламиноэтанола. Так, наиболее сильный противореколиновый эффект оказывает диазил, который дает и большее усиление комбинированного действия со снотворными. Слабее действует пентафен, и наиболее слабым оказывается дифацил. Однако при переходе к соединениям тропинового ряда эта последовательность нарушается. Так, тропацин является более сильным холинолитиком, чем дифацил, однако при комбинировании со снотворными оказывается несколько слабее действующим точно так же, как и атропин.

По-видимому, наличие тропинового ядра в этих соединениях вносит новый элемент, изменяющий значение при комбинированном действии центральных холинолитиков и снотворных. Было бы желательно продолжить исследование с рядом других тропиновых соединений в сочетании их со снотворными.



## ИЗМЕНЕНИЯ ОСНОВНОГО ОБМЕНА И ДЫХАНИЯ У ЛЮДЕЙ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В ПРЕМЕДИКАЦИЮ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ

*П. П. Денисенко, М. С. Чернин, Я. А. Рудаев*

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР (зав. — действ. член АМН СССР, проф. С. В. Аничков) и Харьковский обл. онкодиспансер (главн. врач — засл. врач УССР Н. С. Станиславская)

От целесообразно проведенной премедикации, как известно, в значительной степени зависит дальнейшее гладкое течение наркоза [73, 74].

Феномен потенцирования наркотических веществ комплексом нейроплегических, ганглиолитических, седативных и курареподобных лекарственных препаратов за последнее время подвергся детальному обсуждению. Большинство отечественных и зарубежных анестезиологов отказались от проведения операций при глубокой нейроплегии (гибернации), так как при таком состоянии значительно снижаются компенсаторные возможности организма. Кроме того, предварительное введение в организм значительных доз аминазина и его заменителей не предупреждает шоковых реакций, но лишает нас возможности бороться с наступившими осложнениями, в частности, делает мало эффективным применение адреналина и других вазопрессорных веществ. Более целесообразной признается умеренная нейроплегия.

Включение в премедикацию небольших количеств препаратов фенотиазинового ряда, обладающих выраженным симпатолитическим действием, не может, однако, полностью предотвратить вагоимитических реакций при производстве оперативных вмешательств.

Наши опыты на кошках и кроликах с экспериментальным нервно-травматическим шоком показали, что предварительное введение в организм подопытного животного центральных холинолитиков (амизила, пентафена, метамизила, метилдиазила, спазмолитина, метилдифацила и др.) полностью или в значительной степени устраняло отягощающее влияние нервно-эмоционального фактора в патогенезе шока (напряженность и страх у кошек не возникали в присутствии собаки), а также предупреждало в значительной мере развитие травматического шока.

В опытах на различных видах животных нами также было показано, что центральные холинолитики усиливают действие снотворных и наркотических веществ [55, 56, 57, 60, 61].

Принимая во внимание указанные фармакологические особенности центральных холинолитиков, можно было предположить, что включение веществ этого ряда в премедикацию окажется целесообразным.



Назначение центральных холинолитиков в качестве веществ, потенцирующих эффект наркотиков, представляло большой интерес еще и потому, что на фоне действия центральных холинолитиков эффективность известных противошоковых средств не только не снижается, а даже возрастает. Так, например, центральные холинолитики, в противоположность аминазину, не препятствуют действию адреналина, эфедрина, фенамина.

Целью настоящей работы явилась проверка в клинических условиях потенцирующего влияния некоторых центральных холинолитиков на действие наркотиков, а также изучение их влияния на основной обмен, дыхание и тонус сосудов у человека.

Было проведено 122 наблюдения при интратрахеальном наркозе и премедикации центральными холинолитиками онкологических больных.

Тонус сосудов определяли методом артериальной осциллографии и методом длительной капельной флеботонометрии по Вальдману. Внешнее дыхание и основной обмен измеряли на аппарате закрытого типа (системы Крога). Тканевую гипоксию определяли по методу Уленбрука.

Из наркотических веществ применяли закись азота и эфир, из релаксантов — листенон и миорелаксан. В состав средств премедикации входили: 2%-ный раствор димедрола, 2%-ный раствор промедола, пантопона или морфина. Аминазин включали не всегда, а если и применяли, то в небольших дозах (10—20 мг). В нескольких случаях был использован также скополамин (0,5 мл 0,5%-ного раствора).

На основании проведенных исследований установлено следующее. На фоне действия центральных холинолитиков для гладкого течения наркоза требуется значительно меньшее количество наркотических веществ. Феномен потенцирования четко выражен.

Введение в организм литического коктейля в таких случаях приводило к более сильному нейроплегическому эффекту. Вместе с тем, значительного снижения основного обмена и депрессии дыхания не наступало. Через короткий период времени после введения в наркоз тиопентал-натрия потенцирующий эффект метамизила был выражен в достаточной степени и проявлялся в стабильности сосудистых реакций и гладком течении наркоза при расходовании небольшого количества наркотических веществ (в случае использования в качестве основного наркотического вещества тиопентал-натрия на 1½—2 часа операции было достаточно его до 1 г). При даче наркоза закисью азота в соотношении 1:1 с кислородом течение наркоза было гладким, без колебаний гемодинамических показателей.

Если к концу оперативного вмешательства после прекращения подачи закиси азота больные обычно пробуждаются и для снятия болевого синдрома необходимо бывает дополнительное



введение наркотиков, то после премедикации метамизилом больные дремали, причем болевой синдром у них отсутствовал. Отсутствие болей в ближайшие часы после оперативного вмешательства при небольшой депрессии дыхания и сохраненных рефлексах, в том числе и кашлевом (как следствие действия метамизила), нам кажется, заслуживает внимания анестезиологов.

Помимо выраженного потенцирующего наркоз действия метамизила было отмечено, что непосредственно после введения препарата в организм человека наступало повышение тонуса сосудов. На осциллограммах, снятых после применения метамизила, отчетливо проявлялся рост максимального и среднего артериального давления (на 10—20 мм рт. ст.), увеличение осцилляторного индекса на 2—5 мм, а также большая выраженность осцилляторного плато. Венозное давление, как правило, повышалось на 20—40 мм вод. ст.

Внешнее дыхание изменялось уже через 10—15 минут после введения центральных холинолитиков. Характер и выраженность этих изменений зависели от дозы препарата. Так, после введения метамизила в количестве 1—2 мг отмечалось значительное увеличение частоты и некоторое снижение глубины дыхания. После применения препарата в дозе 5 мг и более частота дыхания снижалась и в некоторых, отдельных, случаях доходила до 10 циклов в минуту; глубина дыхания увеличивалась до 1200—1500 мл, а минутный объем дыхания возрастал до 14 л.

Вентиляционный эквивалент, определяемый по Антони, после употребления метамизила в малых дозах всегда был высоким. Дополнительное введение в организм в этих условиях амиазины как правило приводило к снижению вентиляционного эквивалента. Применение центральных холинолитиков в больших дозах (метамизил 5 мг и более) давало достаточно выраженное снижение вентиляционного коэффициента до 3—5 при 2—10 в норме. При этом коэффициент использования кислорода по Гербсту увеличивался до 26—30 (норма 10—40), эффективность внешнего дыхания повышалась.

Потребление кислорода после применения метамизила в дозе 5 мг начинало уменьшаться и на 15—20-й минуте снижалось на 10—15%. Соответственно снижался и основной обмен. После введения метамизила в дозе 1—2 мг основной обмен изменялся незначительно. В большинстве случаев после применения метамизила (5 мг, без других нейроплегиков) тканевая гипоксия значительно уменьшалась или полностью исчезала. Следует отметить, что применение метамизила в сочетании с другими нейроплегиками выгодно сказывалось на внешнем и тканевом дыхании во время наркоза, так как имелось достаточно большое снижение основного обмена при сниженном вентиляционном эквиваленте и умеренной тканевой гипоксии или без нее.



Таким образом, применение центральных холинолитиков в составе премедикации в сочетании с нейроплегиками или без них давало выраженное потенцирование наркоза. При этом во время операции с применением метамизила наблюдались стабильность гемодинамических показателей, снижение основного обмена, изменения внешнего и тканевого дыхания.

При употреблении центральных холинолитиков в небольших дозах (метамизил 1—2 мг, метилдифацил 10—20 мг), не оказывавших выраженного депрессивного действия, основной обмен, внешнее и тканевое дыхание не изменялись или незначительно снижались. Применение метамизила в больших дозах (5 мг и более) как правило вызывало снижение основного обмена, улучшение внешнего дыхания и повышение коэффициента использования кислорода, что приводило к исчезновению или значительному уменьшению тканевой гипоксии, обычно наблюдаемой при таких операциях.

Механизм потенцирования наркоза центральными холинолитиками заключается, очевидно, в выраженном блокировании метамизилом (метилдиазилом) и, отчасти, метилдифацилом холинореактивных элементов ретикулярной формации и снижении вследствие этого активирующих влияний на кору, в частичном разобщении коры и подкорковых образований головного мозга. Действие самих наркотиков, как известно, обусловливается в значительной степени, если не главным образом, снижением уровня синаптической передачи в ретикуло-кортикальных проводящих путях и таламической диффузной системе.

Комбинированное действие центрального холинолитика с наркотиком не является простой суммацией эффектов, а носит характер потенцирования, поскольку сам метамизил ни в применявшихся нами, ни в значительно больших дозах, не оказывает наркотического действия.

Способность метамизила блокировать холинергические синапсы восходящей активирующей системы обуславливает, очевидно, более продолжительное, чем обычно, сохранение анальгетического эффекта наркоза, что позволило нам во всех 122 случаях обойтись без дополнительного назначения больным анальгетиков и наркотиков непосредственно после операции.

Вторая, весьма интересная и немаловажная, на наш взгляд, особенность действия центральных холинолитиков, включаемых в премедикацию, — это снижение основного обмена и изменение дыхания. При этом следует подчеркнуть, что снижение основного обмена идет впереди изменения дыхания. Механизм действия центральных холинолитиков на основной обмен и дыхание не вполне выяснен. Однако сам факт снижения обмена под влиянием метамизила чрезвычайно ценен, так как такая особенность действия холинолитика создает благоприятные условия для анестезии без опасных последствий: тканевая гипоксия в



этих условиях не развивается, так как угнетение дыхания менее выражено, чем снижение обмена.

На основании данных наблюдений можно сделать следующие выводы:

1. Клинически подтверждены экспериментальные данные о потенцирующем влиянии центральных холинолитиков (метамизила) на действие наркотических средств.

2. При включении метамизила в премедикацию отмечается снижение основного обмена и изменение дыхания.

3. Проведенные наблюдения позволяют считать целесообразным включение центральных холинолитиков (метамизила) в премедикацию.

## РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ МЕТАМИЗИЛА (МЕТИЛДИАЗИЛА) В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

М. О. Стернин

Клиника общей хирургии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (зав. клиникой — засл. деят. науки, проф. А. В. Смирнов)

Интерес, который проявляют анестезиологи к веществам транквилизирующего действия вполне понятен: эти вещества позволяют предупредить отрицательные эмоции у пациентов, облегчить наступление наркоза, сократить расход наркотиков и уменьшить возможность наступления шока.

Особое место среди транквилизаторов занимают центральные холинолитики — вещества, блокирующие холинореактивные синапсы преимущественно в центральной нервной системе.

Одним из наиболее эффективных препаратов этой группы является метамизил (метилдiazил).

Наш опыт применения метамизила в хирургической клинике охватывает более 300 наблюдений.

Метамизил применялся нами, главным образом, для премедикации наркоза. Вначале использовался подкожный (п/к) путь введения, а впоследствии перешли на внутривенный (в/в). Препарат вводился в виде 1%-ного раствора в дозе 5—10 мг (в/в) и 10—20 мг (п/к). Следует признать, что доза в 5—10 мг является оптимальной.

Эффект от внутривенного введения метилдiazила развивается спустя 3—5 минут и держится несколько часов.

Клинически действие метилдiazила проявляется следующим образом: если препарат вводится внутривенно, то спустя 3—4 минуты больные начинают отмечать кратковременное головокружение, которое сменяется полусонным состоянием и появлением безразличия к окружающей обстановке. Речь становится



невнятной, а спустя еще 1—2 минуты обычно возникает афазия. Зрачок слегка расширяется при дозе в 10 мг. Пульс и артериальное давление не претерпевают заметных изменений.

Наш опыт применения метамизила для премедикации наркоза убедил нас в том, что его не следует применять вне комбинации с другими препаратами в указанных дозах; головокружение и афазия, вызываемые метамизилом, неприятны для больных. Более благоприятный транквилизирующий эффект получается при введении метамизила в дозах 2—5 мг подкожно или в указанных ранее дозах вместе с димедролом, промедолом и сульфатом магния (промедол 20 мг, димедрол 60 мг и сульфат магния 25% — 5,0). В этих случаях больные погружаются в легкий сон быстро, без чувства головокружения и до возникновения афазии, не ощущая ее. Некоторых больных, находящихся в таком состоянии, легко разбудить. Роговичные, глоточный и кашлевой рефлекс не угнетены.

Исключительно выраженный синергизм наблюдается при совместном применении метамизила и аминазина. Введение внутривенно 5—10 мг метамизила вместе с 20—25 мг аминазина вызывает глубокий сон. Роговичные, глоточный и кашлевой рефлекс заметно ослабляются. У некоторых больных роговичные рефлекс притупляются почти полностью. Многих больных, введенных в такое состояние, разбудить не удается.

Такой выраженный синергизм метамизила и аминазина объясняется, видимо, следующим. Аминазин, являясь адренолитиком, блокирует адренореактивные системы ретикулярной формации. Метамизил, являясь центральным холинолитиком, блокирует там же холинореактивные системы. В результате получается почти полная блокада («фармакологическая перерезка») в области восходящей активирующей системы ретикулярной формации. Это ведет к деафференции коры и глубокому ее торможению.

Введение в наркоз больного, находящегося в таком состоянии, осуществляется очень легко, при помощи минимальных доз наркотика. Доза наркотических веществ для индукции и поддержания наркоза уменьшается в среднем на 50%.

Блокада метамизилом афферентных импульсов на уровне ретикулярной формации [58, 59, 69] лежит в основе противошокового действия этого препарата.

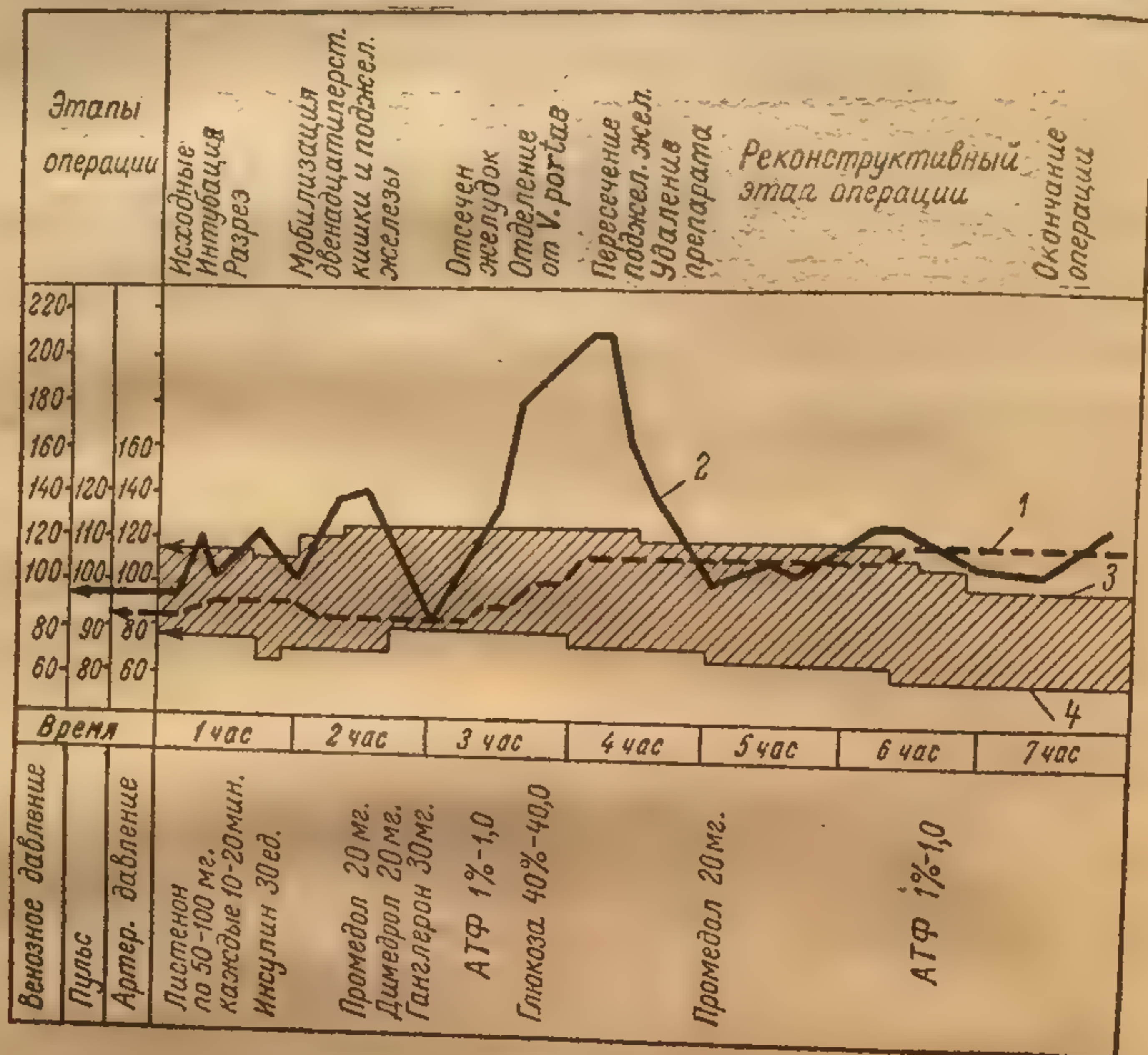
Больные, получавшие метамизил за 20—30 минут до операции, как правило переносили даже тяжелые многочасовые оперативные вмешательства без серьезных гемодинамических нарушений (рисунок).

Весьма серьезным достоинством метамизила является то, что его можно использовать для нейроплегии (в противоположность аминазину) у больных с нарушенной функцией печени. Метамизил не вызывает гипотензии, столь опасной для этой группы



больных и легко возникающей при введении им амиазила. Кроме того, как показал в нашей клинике Л. В. Сулягин, метамизил не вызывает морфологических изменений в печени, даже при длительном введении его в организм.

Л. В. Сулягин вводил ежедневно метамизил по 5 мг/кг кроликам и морским свинкам внутривенно в течение 4 недель.



Наркозная карта больного П., 46 лет. Стабильность гемодинамических показателей во время панкреатодуоденальной резекции, длившейся 6 часов 40 минут. Премедикация метамизилом — 10 мг внутривенно.

1 — пульс; 2 — венозное давление; 3 — АД максимальное; 4 — АД минимальное.

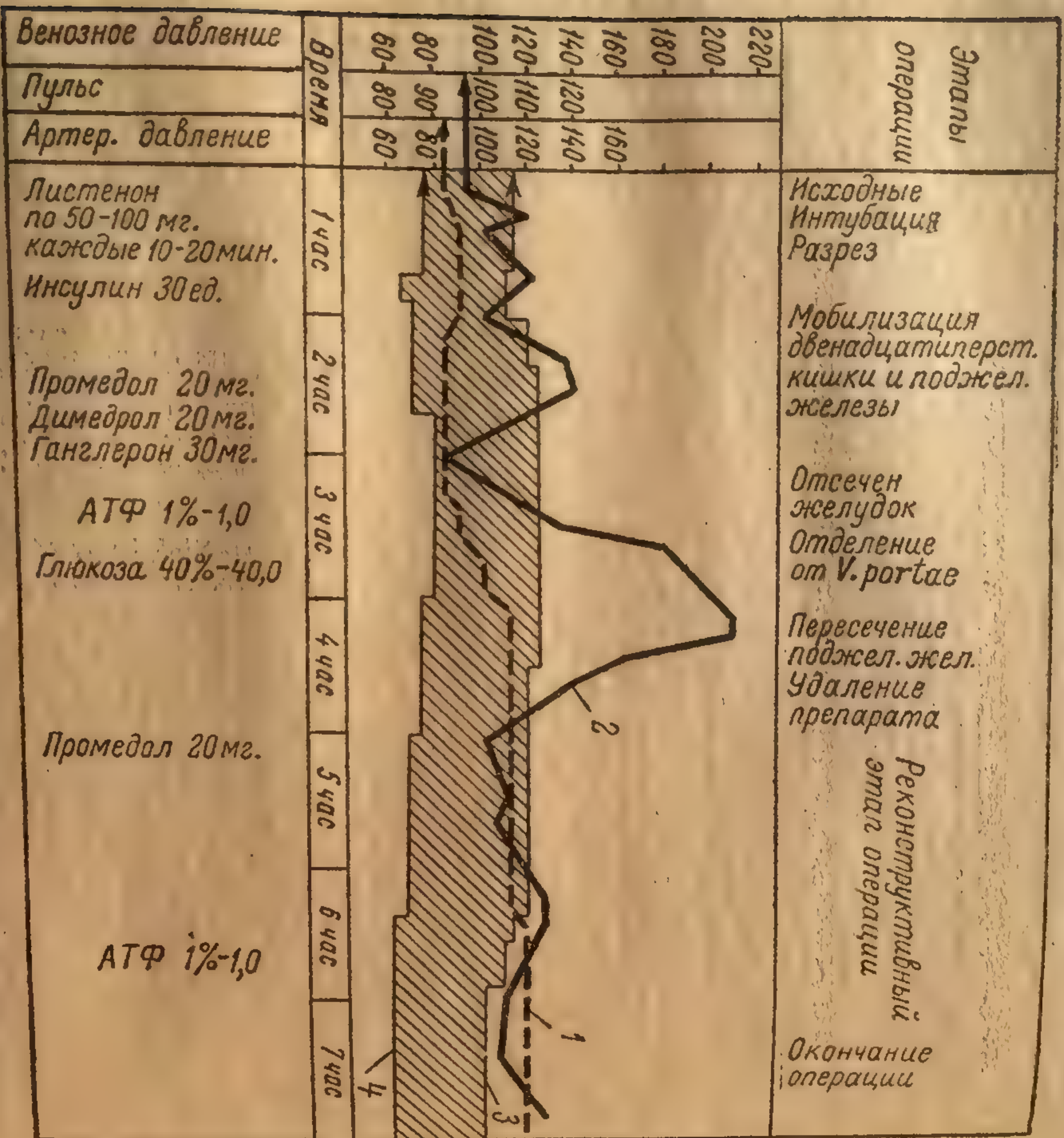
Затем животные были убиты воздушной эмболией. При гистологическом исследовании печени, почек и сердца (окраска гематоксилином-эозином) не было выявлено каких-либо патологических изменений в этих органах<sup>1</sup>.

Таким образом клинические испытания метамизила в анестезиологической практике показали, что этот препарат обладает целым рядом положительных качеств, как-то: выраженный

<sup>1</sup> Пользуемся случаем выразить нашу глубокую признательность за консультацию по гистоисследованиям канд. мед. наук Н. Н. Власову.



при длительном введении его в организм.  
Л. В. Сутягин вводил ежедневно метамизил по 5 мг/кг кро-  
лика и морским свинкам внутрибрюшинно в течение 4 недель.



Паркозная карта больного П., 46 лет. Стабильность гемодинамических параметров в течение 6 ча-

вария, ч  
ствия, ряд  
вого ряд  
Мы  
проводит  
Сочетан  
анестези  
ном обе  
(из нед  
ровать  
тельной  
Всту  
практич  
предста  
мизила  
для оп

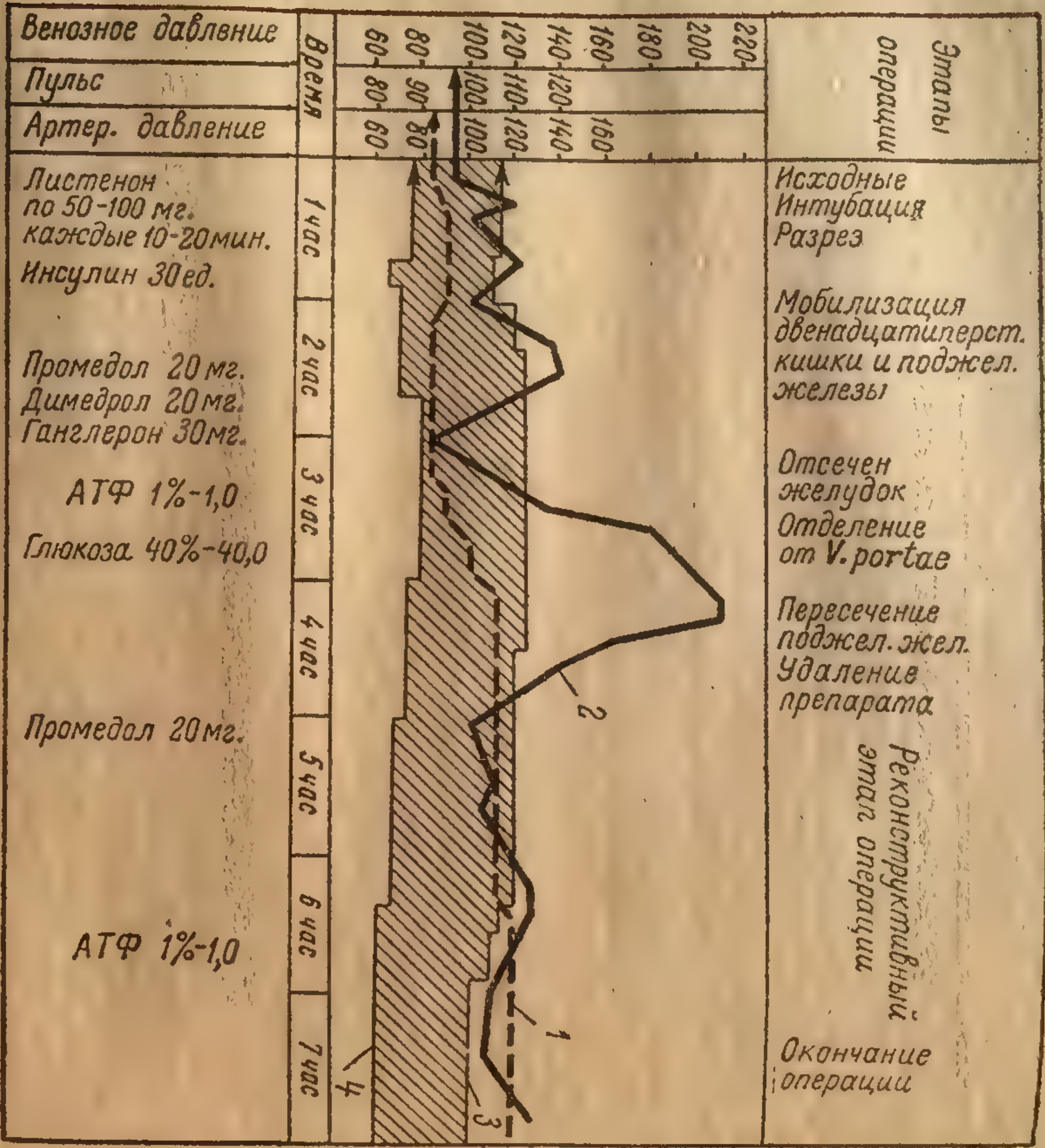
НЕКО  
ХО.  
В АНН

Ленин

Ра  
Доказ



Л. В. Сутягин вводил ежедневно метамизил по 5 мг/кг кро-  
лика и морским свинкам внутрибрюшинно в течение 4 недель.



Наркозная карта больного П., 46 лет. Стабильность гемодинамических показателей во время панкреатодуоденальной резекции, длившейся 6 часов 40 минут. Премедикация метамизилом — 10 мг внутривенно.

1 — пульс; 2 — венозное давление; 3 — АД максимальное; 4 — АД минимальное.

Мы проводим сочетанную анестезию (из нервов) тельной Вступать практически представля мизила для опе

НЕКОТО ХОД В АНЕ

Ленингр

Ра доказательной об усло наст



транквилизирующий эффект, противошоковое действие, отсутствие гипотензивного действия; кроме того, как показали предварительные данные, метамизил лишен гепатотоксического действия, что его выгодно отличает от производных фенотиазинового ряда.

Мы считаем, что применение метамизила при операциях, проводимых под местной анестезией, требует особого подхода. Сочетание метамизила в больших дозах (10—20 мг) и местной анестезии противопоказано. При недостаточно тщательном местном обезболивании болевое раздражение из операционного поля (из недостаточно анестезированного участка) может провоцировать выраженное возбуждение с некоординированной двигательной реакцией.

Вступить в контакт с больными в подобных случаях было практически невозможно, а ликвидация такого возбуждения представляла серьезные трудности. Подкожное введение метамизила в дозе 2—5 мг, напротив, создает очень хороший фон для операции под местной анестезией.

## НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ О ПРИМЕНЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ХОЛИНОЛИТИКА МЕТАМИЗИЛА (МЕТИЛДИАЗИЛА) В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА КОСТЯХ И СУСТАВАХ

*А. М. Бакман*

Ленинградский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии (директор — проф. В. С. Балакина)

Работами многих отечественных и зарубежных авторов было доказано, что один болевой синдром не исчерпывает всех реакций организма на операционную травму. Даже при выключенной болевой чувствительности могут наблюдаться нарушения, обусловленные нервно-рефлекторными влияниями. Поэтому в настоящее время в хирургии прибегают к различным видам так называемого комбинированного обезбоживания, при котором большую роль отводят нейро-вегетативной блокаде организма.

В последние годы получили широкое распространение различные фармакологические средства, обладающие нейролитическим действием. Эти средства, основные из которых относились к производным фенотиазинового ряда, с успехом применяются для потенцированного обезбоживания, гипбернации и т. д.

Однако препараты фенотиазинового ряда (аминазин, пропазин и др.), обладая широким спектром действия на различные отделы нервной системы, блокируют, в основном, адренергиче-



ские структуры ретикулярной формации и не блокируют холинэргические структуры [20, 86, 87].

В то же время известно, что в различных нейро-вегетативных реакциях организма принимают участие как адрено-, так и холинэргические структуры среднего мозга. Этим объясняется интерес анестезиологов к центральным холинолитикам, в частности к новому препарату метамизилу (ИЭМ-275).

В Ленинградском научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии было проведено клиническое испытание препарата при обезболивании. Институт располагает пока небольшим опытом применения метилдиазила (68 наблюдений), и поэтому данное сообщение имеет характер предварительного.

Метамизил использовался нами как с целью премедикации (в комбинации с различными нейроплегическими, антигистаминными, снотворными, анальгезирующими и другими препаратами), так и непосредственно в момент проведения обезбоживания.

Было отмечено, что при включении препарата в фармакологическую подготовку больных к операции у последних снимался страх и напряженность. Выраженный седативный эффект сочетался с усилением (потенцированием) действия нейроплегических веществ, снотворных, анальгетиков. Потенцирующее действие метамизила отмечалось при уменьшении дозировок этих веществ в два раза против обычно принятых. С целью премедикации препарат вводился подкожно и внутримышечно по 10—20 мг за 15—35 минут до начала операции. К моменту операции развивалось выраженное общее торможение, сонливость, мышечное расслабление, адинамия. Атропиноподобный эффект препарата сказывался в умеренной тахикардии, пониженной саливации, в некотором расширении зрачков.

Во время наркоза облегчалось проведение интубации, нами ни разу не были отмечены явления ларинго- и бронхоспазма, значительно уменьшалось количество наркотика, необходимое для введения в наркоз и для его поддержания. Артериальное давление под влиянием препарата снижалось на 5—10 мм рт. ст., а у гипертоников на 15—20, но в дальнейшем показатели гемодинамики оставались стабильными. Создалось впечатление, что препарат способен предупреждать развитие операционного шока при некоторых длительных и травматичных операциях, как артротомии, артропластики, металлические остеосинтезы длинных трубчатых костей и т. д.

После операции у ряда больных наблюдалась антеградная амнезия. Препарат использовался также в сочетании с местной и внутрикостной анестезией, что значительно улучшало эти виды обезбоживания; имеющие известные недостатки.

Применение веществ, блокирующих адрено- и холинореактивные системы синапсов (преимущественно ретикулярной фор-



мации), оказывало благоприятное действие при операциях на челюстно-лицевой области, преимущественно у детей. Так, это позволило снимать страх перед операцией, усиливало действие анестетиков в условиях сохранения сознания. Эти больные оперировались в состоянии так называемой атаралгезии.

Благоприятное впечатление от препарата было получено нами и при обезболивании больных пожилого и глубокого старческого возраста, например при операциях металлического остеосинтеза шейки бедра. Этим больным в институте, как правило, оперируют под местной анестезией в состоянии искусственной гипбернации. Особенно важной для этих групп больных, с нашей точки зрения, является способность некоторых центральных холинолитиков изменять деятельность системы гипофиз — кора надпочечников. Так как у стариков имеется, как правило, адрено-кортикальная недостаточность, а оперативное вмешательство может еще больше усилить эту недостаточность, то применение веществ, предупреждающих развитие последней, является весьма благоприятным фактором для таких пациентов. Наш небольшой опыт по использованию метамизила в клинике позволяет говорить и о некоторых побочных эффектах препарата. К таким эффектам, наблюдавшимся у трех больных, относились: возбуждение, спастические сокращения мышц конечностей, аритмии, длительный посленаркозный сон. Скорее всего в данных трех случаях имела место передозировка препарата (50 мг накануне операции) или повышенная индивидуальная чувствительность.

Дальнейшие клинические наблюдения позволят более точно установить показания и противопоказания к использованию препарата, оптимальные дозировки и методику применения.

Проведенные нами исследования показали, что включение метамизила в фармакологические смеси с успехом может быть использовано для целей комбинированного, потенцированного обезбоживания. А сам препарат должен занять место в арсенале новых транквилизаторов, используемых в анестезиологии.

## ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ КАК ОДНО ИЗ СРЕДСТВ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ОТЕКА МОЗГА

*П. П. Денисенко*

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. отд. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

Развитие острого отека-набухания мозга является одним из тяжелейших осложнений при черепномозговых травмах и операциях. В существующих способах предупреждения и борьбы



с этой катастрофой предусматривается выполнение мероприятий, направленных главным образом на уменьшение притока жидкости к тканям мозга. Частично это достигается снижением артериального кровяного давления (при помощи ганглиоблокирующих средств), частично за счет введения в общий кровоток высокомолекулярных веществ (типа мочевины), способствующих удержанию жидкости в кровяном русле.

Применение гипотензивных и «дегидратационных» средств в ряде случаев дает хороший защитный и лечебный эффект. Однако даже с помощью этих средств не всегда можно добиться положительных результатов в лечении и особенно предупреждении острого отека-набухания мозга.

При развитии этой патологии имеют место следующие важные феномены: рефлекторное нарушение вазорегуляции мозга, повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера и уменьшение ликворообразования, увеличение в тканях мозга и жидкости желудочков содержания ацетилхолина и появление в них веществ, сенсibiliзирующих чувствительные к ацетилхолину образования. Кислородное голодание ведет к усилению отека мозга. Вещества, способные задержать или препятствовать развитию указанных феноменов, могут оказать в определенной мере защитный или лечебный эффект при отеке мозга.

Принимая во внимание фармакологические свойства некоторых веществ из группы центральных холинолитиков, можно было предположить, что эти препараты окажутся эффективными при отеке мозга. С целью проверки такого предположения и была выполнена настоящая работа.

Опыты были поставлены на 96 кроликах. Экспериментальный отек мозга был получен: а) путем трепанации черепа и иссечения твердой мозговой оболочки без дополнительных травм; б) трепанацией черепа и механическим раздражением мозга в области передних бугров четверохолмия; в) раздражением электрическим током твердой мозговой оболочки и гипоталамуса; г) раздражением центрального конца блуждающего нерва и центрального конца седалищного нерва.

О выраженности развивающегося отека мозга судили: по величине протрузии (выбухания) мозгового вещества из трепанационного отверстия; по изменению онкометрической кривой на кимографе (регистрация внутричерепного давления); по степени относительного преобладания веса сырого мозга контрольной группы, а также по различию коэффициента сырой мозг (сухой остаток в контроле и в опыте; по степени патоморфологических изменений, обнаруженных при гистологических исследованиях.

Большинство опытов было поставлено на ненаркотизированных животных (60), меньшая часть (36) — на кроликах, находящихся в состоянии легкого уретанового наркоза (0,8 г/кг внутривенно за 20 минут до опыта).



Из центральных холинолитиков были использованы: метамизил в дозе 3 мг/кг и спазмолитин в дозе 20 мг/кг. Препараты вводили внутривенно за 10—15 минут перед трепанацией черепа.

На 20 животных были поставлены «слепые» опыты с механическим раздражением мозга (экспериментатор не знал при нанесении раздражения, какое животное контрольное, а какое подопытное).

Время наблюдения за развитием отека мозга 2—3 часа.

По характеру наносимого раздражения наши опыты могут быть разделены на две группы: 1-я — экспериментальный отек, возникающий при раздражении мозговой ткани или твердой мозговой оболочки (а, б, в); 2-я — отек мозга, наступивший под влиянием сильной афферентной стимуляции (г).

**Первая группа опытов.** а) У ненаркотизированных животных трепанировали отверстие диаметром в 28 мм и по окружности отверстия иссекали твердую мозговую оболочку. После остановки кровотечения животных оставляли в фиксированном положении на станке. В контрольной группе опытов у 7 из 10 животных наблюдалось отчетливое выбухание мозгового вещества через трепанационное отверстие на 4—7 мм, что могло быть объяснено как следствие развивающегося отека мозга.

В группе животных, предварительно получивших центральный холинолитик метамизил в дозе 3 мг/кг, в течение первых 2 часов после трепанации черепа не было отмечено столь выраженных признаков развивающегося отека мозга. Только у 3 из 10 кроликов протрузия мозга достигала 4 мм, у остальных животных мозговое вещество не выступало за края операционной костной раны.

б) В опытах с механическим раздражением мозга были получены более демонстративные данные и в смысле выраженности развития отека мозга в контрольных случаях, и в смысле эффективности предупреждающего действия препаратов. Как и в предыдущей серии, главная часть опытов была поставлена без наркоза. После трепанации черепа и иссечения твердой мозговой оболочки тонким тупым шпателем приподнимали задний край полушария и изогнутым пинцетом вводили стеклянную бусинку (диаметром 4 мм) в область четверохолмия. Кровотечение останавливали с помощью гемостатической губки. Рану закрывали марлей или ватой и кроликов помещали в клетку.

Сравнительные наблюдения за скоростью развития отека мозга показали, что в контрольных опытах уже к концу первого часа после трепанации и вложения бусинки масса мозга выступала над краем костной раны на 3—8 мм. У животных, которым предварительно был введен метамизил, в этот период отек мозга практически еще отсутствовал. Через два часа протрузия мозга в контрольных опытах достигала 8—12 мм, в то время как в группе с применением метамизила выбухание мозга



составляло только 1—5 мм над уровнем черепа, а в некоторых случаях отсутствовало вовсе.

Через 2 часа от начала наблюдений животных убивали декапитированием, мозг каждого извлекали из черепной коробки и взвешивали. Кроме того, в последующем сравнивали вес сухого остатка мозга (после достижения постоянного веса мозга при нахождении его в эксикаторе).

Оказалось, что вес сырого мозга кроликов, служивших в качестве контроля, был на 1,2—2,5 г больше веса сырого мозга кроликов, которым предварительно вводили центральные холинолитики, в то время как вес сухого остатка в обоих случаях был примерно одинаков.

Менее отчетливые, но статистически достоверные данные, получены нами в 8 опытах с применением другого центрального холинолитика — спазмолитина.

Сопоставляя данные визуального наблюдения, а также результаты сравнения веса сырого мозга и сухого остатка контрольных и подопытных животных, мы пришли к выводу, что центральные холинолитики при данной постановке опытов оказывают выраженный защитный противоотечный эффект. Для того, чтобы исключить элемент субъективного суждения, нами были поставлены 10 опытов на 20 животных таким образом, что экспериментатор до конца опыта не знал, какое вещество введено данному животному и служит ли оно в качестве контроля или же в качестве подопытного. Как видно из таблицы, и в этом случае были получены достоверные данные, свидетельствующие о выраженном защитном действии метамизила при отеке мозга.

в) Опыты с раздражением электрическим током твердой мозговой оболочки (3—5 в, 75—250 гц, 0,1—0,5 млсек. в течение 5—10 мин.), а также с раздражением гипоталамической области мозга показали, что нанесение раздражения на указанные области приводит к быстрому развитию отека мозга. О развивающемся отеке мозга можно было судить по величине протрузии мозгового вещества, если трепанационное отверстие было, как и в предыдущих опытах, размером в 28 мм, или же по характеру гистологических изменений, обнаруживаемых при последующем изучении мозга.

Так, на микропрепаратах мозга контрольных животных отчетливо видно разрыхление вещества мозга как в области трепанационного отверстия, так и в отдаленных от него участках. Имелись многочисленные полости и расширения периваскулярных и перицеллюлярных пространств. На границе коры и подкоркового слоя мозгового вещества кровеносные сосуды заполнены кровью, окружены периваскулярными кровоизлияниями. Встречались места с разволокнением глиоретикулума и ободками просветления вокруг нервных клеток. Глиальный ретикулум белого вещества пропитан отечной жидкостью, имеет вид войлока с

многочисл.  
слоез яче  
глиозных  
плазмы,  
растворе  
«тени».  
ских уча  
обоих по

№  
кролика

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

Среднее

Раздр  
лочки и  
тральных  
вызывало  
незначит  
ские изм  
мер, пер  
кровью  
участки  
положен  
не имело  
тах в ко  
глиозных  
изредка  
национн



многочисленными пустотами. Само белое вещество подкорковых слоев ячеистое. На препаратах, окрашенных по Ниссля, в ганглиозных клетках коры обнаруживались вакуолизация протоплазмы, явления сморщивания, хроматолиз, а иногда и полное растворение нисслевского вещества с превращением клеток в «тени». Указанные изменения обнаруживались на симметрических участках обоих полушарий. Заключение: отек и набухание обоих полушарий головного мозга, застойная гиперемия мозга.

**Сравнение весов сырого мозга и сухого остатка его  
при экспериментальном отеке мозга у кроликов**

Контрольные животные				Подопытные животные			
№ кролика	Вес, г			№ кролика	Вес, г		
	кролика	сырого мозга	сухого остатка		кролика	сырого мозга	сухого остатка
1	1900	11,0	2,19	1	2220	9,6	2,09
2	3080	11,8	2,51	2	3400	10,8	2,44
3	3200	10,7	1,94	3	3170	10,7	2,39
4	3350	10,35	1,88	4	3280	9,71	2,31
5	2720	9,96	1,94	5	2880	9,58	2,16
6	2790	11,11	2,25	6	2570	9,95	2,10
7	2870	10,43	2,09	7	2960	9,76	2,14
8	3800	11,00	2,34	8	3820	9,70	1,93
9	3000	10,93	2,19	9	2700	10,64	2,38
10	3500	10,74	2,15	10	3180	8,59	1,99
Среднее	3021	10,80	2,15	Среднее	3008	9,80	2,19

$$K = 5,02$$

(Коэффициент)

Сырой мозг

Сухой остаток

$$K = 4,56$$

(Коэффициент)

Раздражение электрическим током твердой мозговой оболочки или гипоталамической области после применения центральных холинолитиков (метамизила или спазмолитина) не вызывало столь выраженных изменений: протрузия мозга была незначительной, а на гистологических препаратах патологические изменения обнаруживались в меньшей степени. Так, например, периваскулярные кровоизлияния и переполнение сосудов кровью встречались значительно реже и были менее выражены, участки разволокнения глиоретикулома небольшие, редко расположенные. Белое вещество подкорковых образований почти не имело пустот и ячеек, постоянно встречающихся на препаратах в контроле. На препаратах, окрашенных по Ниссля, ганглиозные клетки коры имели вид нормальных клеток и только изредка (вблизи расположения электрода или на границе трепанационного отверстия) можно было встретить клетки с призна-



ками вакуолизации протоплазмы, сморщивания. Мы не встречали на обзорных срезах мозга подопытных кроликов хроматолиза ганглиозных клеток коры, а также клеток с растворенным нисселевым веществом и превращением их в «тени». Таким образом, на основании гистологических исследований и визуальных наблюдений можно заключить, что центральные холинолитики (метамизил и спазмолитин) предупреждают развитие отека мозга при раздражении его электрическим током.

**Вторая группа опытов. г)** Эта часть исследований была предпринята для выявления защитных свойств центральных холинолитиков при отеке-набухания мозга, возникающем при сильной и продолжительной афферентной стимуляции. Отек мозга в этих опытах вызывали раздражением центрального конца блуждающего и седалищного нервов (50—250 гц, 3—10 в, 0,1—0,5 мсек., в течение 5—15 минут).

Для объективной оценки наступающих изменений с помощью водяного манометра на кимографе записывали величину внутричерепного давления, а также проводили гистологическое изучение мозга животного.

Опыты были поставлены как на ненаркотизированных, так и на животных под легким уретановым наркозом. Животных привязывали к станку, голову их фиксировали в головодержателе. В трепанационное отверстие (диаметр 28 мм) плотно ввинчивали плексиглазную капсулу с затянутым тонкой резиной отверстием. Капсула резиновой трубкой соединялась с манометром. Через 15—20 минут после всех манипуляций и остановки кровотечения начинали опыт — раздражали центральный конец нерва.

В опытах без применения центральных холинолитиков (как под наркозом, так и без него) раздражение указанных нервов первоначально вызывало резкую двигательную реакцию животных. Через 1—2 минуты при продолжающейся стимуляции двигательное возбуждение животного проходило и внешние проявления реакции на такое раздражение исчезали. После прекращения раздражения отмечалось постепенное нарастание внутричерепного давления (рис. 1). К концу третьего часа наблюдений последнее повышалось на 15—20 см вод. ст. При гистологических исследованиях мозга таких кроликов были обнаружены отчетливые изменения (как в ткани коры, так и в подкорковых образованиях), свидетельствующие о наступившем отеке-набухании мозга (рис. 2, а).

Следует отметить, что после раздражения центрального конца блуждающего нерва более выраженные признаки острого отека-набухания мозга обнаруживались в ткани стволовой части мозга, в то время как после раздражения центрального конца седалищного нерва патологические изменения, свидетельствовавшие о наличии отека-набухания мозга встречались примерно в равной мере во всех отделах головного мозга.



Мы не смогли обнаружить каких-либо отчетливых различий в скорости проявления и тяжести изменений при проведении опытов без наркотика и с применением уретана (внутривенно 0,8 г/кг за 5 минут до трепанации черепа).

Опыты с предварительным введением центральных холинолитиков (метамизила и спазмолитина, 20 опытов) показали, что после нанесения раздражения внутричерепное давление повышалось в незначительной степени (на 1—5 см) и постоянно было меньше, чем в контрольных опытах, даже при нанесении в два раза более сильного раздражения (см. рис. 1).

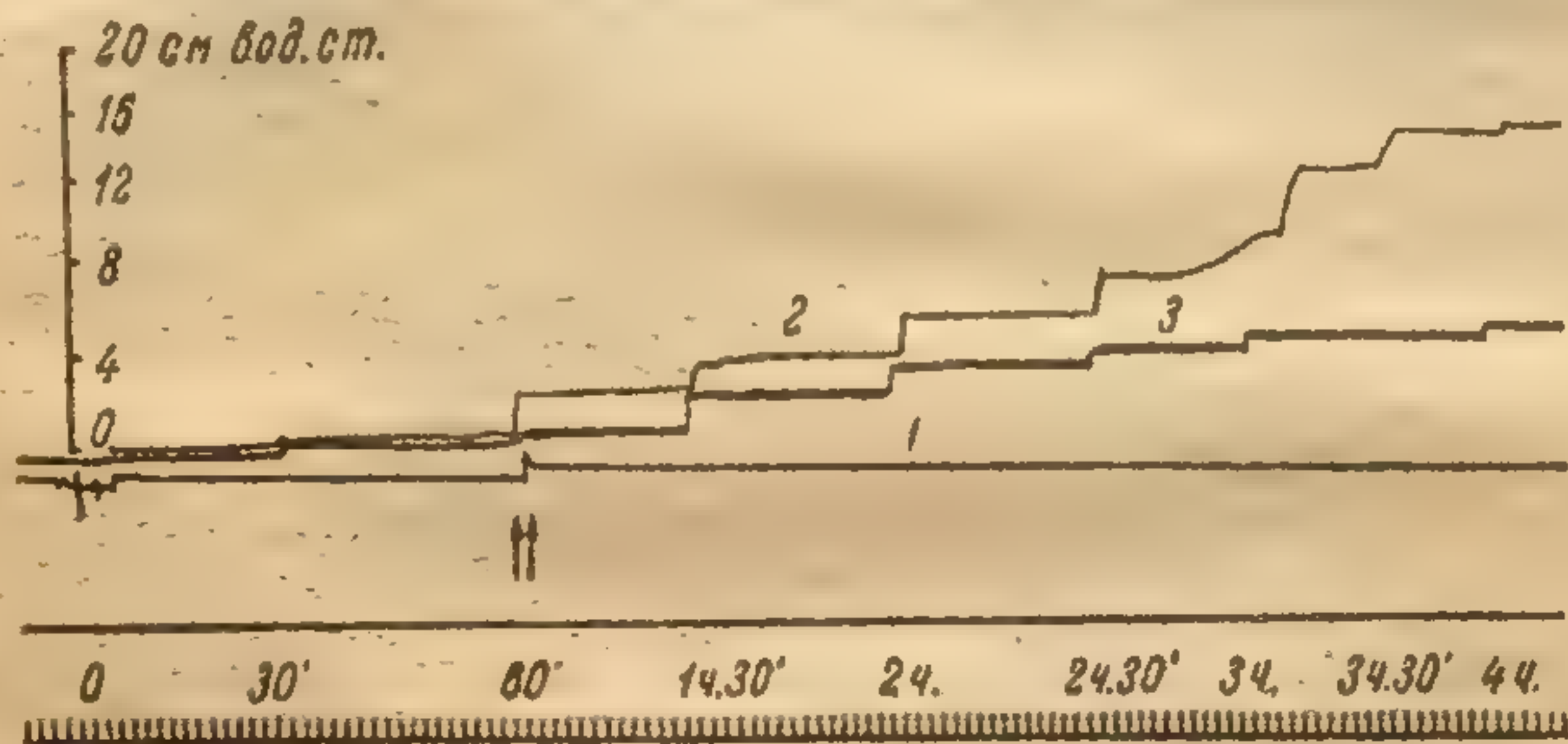


Рис. 1. Изменение внутричерепного давления у кроликов под влиянием сильных эфферентных стимулов.

1 — внутричерепное давление (в см. вод. ст.) у кролика без нанесения раздражения; 2 — изменения внутричерепного давления после 10-минутного раздражения центрального конца блуждающего нерва; 3 — изменения внутричерепного конца блуждающего нерва на фоне действия центрального холинолитика (метамизила).

Гистологическое изучение мозга кроликов, которым вводили центральные холинолитики, показало, что в этих случаях патологические изменения в тканях мозга были значительно менее выражены, чем у контрольных животных (рис. 2, б).

Представляет также большой интерес обнаруженное в этих опытах различие в силе предупреждающего действия метамизила и спазмолитина при раздражении блуждающего и седалищного нервов. Так, при раздражении блуждающего нерва метамизил (3 мг/кг внутривенно за 5 минут перед трепанацией черепа) оказывал лучший защитный эффект, чем спазмолитин, если последний применяли в таких дозах, когда М-холинолитическое действие спазмолитина проявлялось еще недостаточно сильно (5—10 мг). В опытах с раздражением центрального конца седалищного нерва спазмолитин уже и в этих дозах оказывал выраженное предупреждающее влияние.

Проведенные нами исследования на кроликах показали, что при различных воздействиях на организм животного, как-то: прямое механическое или электрическое раздражение ткани



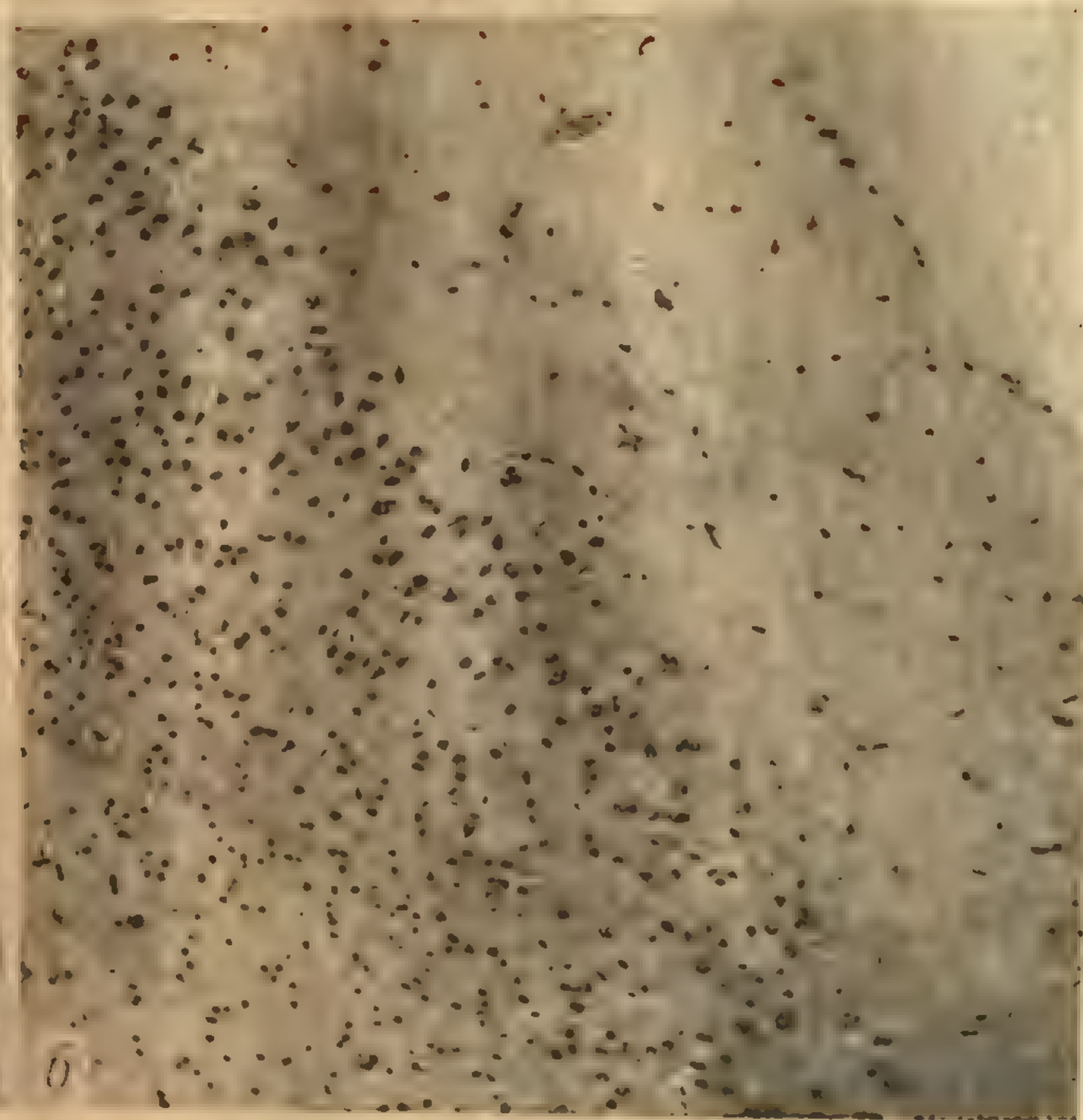


Рис. 2. Патоморфологические изменения в мозгу кроликов при экспериментальном отеке мозга.  
а — контроль; б — животное, получавшее метамизил (увел. в 140 раз).



мозга, раздражение твердой мозговой оболочки или сильная афферентная стимуляция (раздражение центрального конца седалищного или блуждающего нерва) — возникает острый отек-набухание мозга. Последнее установлено регистрацией внутричерепного давления, гистологическими исследованиями и взвешиванием сырого мозга.

При всех видах наносимых раздражений предварительное введение животным центральных холинолитиков (метамизила и спазмолитина) оказывало отчетливый защитный эффект: протрузия мозга через трепанационное отверстие была меньше, вес мозга мало отличался от нормального, в то время как вес сырого мозга контрольных животных был на 1—2 г больше, патологические изменения при гистологических исследованиях обнаруживались реже и были не столько выраженными.

Метамизил постоянно оказывал более выраженный эффект, чем спазмолитин. По всей вероятности, это обусловлено различием в силе и специфичности центрального холинолитического действия метамизила: препарат оказывает, главным образом, блокирующее влияние на М-холинореактивные системы. Последнее, как это было показано нами и другими авторами, имеются в преобладающем количестве в ретикулярной формации среднего мозга. Изменение функционального состояния последней в деятельности головного мозга играет большую роль.

Механизм обнаруженного в настоящем исследовании защитного действия центральных холинолитиков нельзя свести к одному какому-либо виду действия центральных холинолитиков. Можно полагать, что главным в защитном эффекте является способность веществ этого ряда изменять межцентральные взаимоотношения, блокировать передачу нервных импульсов по восходящей активирующей системе ретикулярной формации. Уменьшение рефлекторных воздействий, в частности на сосуды мозга, обуславливает меньшую степень вазорефлекторных нарушений при раздражении и травме и этим самым ослабляется одно из ведущих звеньев в патогенезе отека мозга. С другой стороны, центральные холинолитики, блокируя холинергические системы мозга и других образований, препятствуют проявлению эффекта эндогенного ацетилхолина и сенсibiliзирующих к нему веществ, постоянно образующихся в больших количествах при отеке мозга. В защитном эффекте метамизила и спазмолитина играет также определенную роль их способность снижать основной обмен и потребление кислорода тканью мозга. Во время действия препаратов клетки мозга менее чувствительны к кислородному голоданию, возникающему при нарушениях вазорегуляции и начинающемся отеке мозга.

Вполне понятно, что механизм защитного действия центральных холинолитиков при отеке мозга гораздо сложнее, чем мы пока что представляем себе, и требует дальнейшего



изучения. Однако уж сейчас можно полагать, что определенным подбором доз и сочетаний веществ центрального холинолитического действия можно предупредить развитие острого отека-набухания мозга.

Полученные нами данные позволили рекомендовать метамизил для применения в клинических условиях в качестве транквилизатора для потенцирования наркоза и предупреждения отека при черепномозговых травмах и операциях.

Наблюдения, проведенные В. С. Лавдовским в Ленинградском нейрохирургическом институте им. Поленова, показали, что метамизил, включенный в состав премедикации, а также дополнительно вводимый больным в ходе операций (аденомы гипофиза, краниофарингиомы и т. п. заболевания), способствовал благоприятному исходу сложных операций на мозге, без осложнений типа острого отека-набухания.

## ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ХОЛИНОЛИТИКА МЕТАМИЗИЛА В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

Э. Д. Костин

Клиника хирургических болезней Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (зав. — засл. деят. науки, проф. П. Н. Напалков)

В клинике хирургических болезней ЛСГМИ метамизил был применен в сочетании с местным новокаиновым обезболиванием, перидуральным обезболиванием ксикаином, бенкаином и дикаином, интубационным тиопентал-эфирным наркозом с миорелаксантами у 275 больных при выполнении различных операций на органах грудной и брюшной полостей. Дозировка препарата рассчитывалась по 0,1—0,2 мг/кг в виде 1%-ного раствора. Метилдиазил вводили дробно по 3 мг для определения индивидуальной чувствительности к препарату.

С увеличением дозы метамизила (20 мг) усиливается не только центральное, но и периферическое действие препарата, проявляющееся в виде М-холинолитического эффекта. Для усиления периферического холинолитического эффекта мы, не увеличивая дозу метамизила, сочетали введение его с каким-либо одним из препаратов: ганглероном 30 мг, арпеналом 20—40 мг, фубромеганом 20—40 мг<sup>1</sup> или с небольшой дозой атропина. Это позволяло добиться надежной блокады парасимпатической системы при нейроплегии и уменьшить влияние блуждающего

<sup>1</sup> Эти препараты, а также квателерон синтезированы акад. А. Л. Мнджояном. Пользуемся случаем, чтобы выразить ему нашу глубокую признательность за предоставленную возможность применить эти препараты.



нерва, приводящее к бронхоспазму, ларингоспазму, коронар-  
спазму и т. п.

После введения метамизила проявлялся транквилизирующий и снотворно-наркотический эффект в виде своеобразного успокоения, опьянения, ощущения одурманивания, общего угнетения с гипорефлексией.

Изучая действие метилдиазила на организм, мы клинически подтвердили существование антагонизма между центральным действием препарата и антихолинэстеразного вещества — прозерина. Тормозящий эффект метамизила значительно уменьшался после введения коразола, эфедрина, кофеина, примененных в терапевтических дозах.

При введении больших доз метамизила (свыше 50 мг) может проявиться угнетающее действие препарата на бульбарные центры (дыхательный центр), с последующей остановкой дыхания. При проведении интубационного наркоза это не представляло опасности, так как дыхание было управляемым; при перидуральном и местном обезболивании введение антифеинов в дозе 20 мг почти полностью устраняло возможность возникновения этого осложнения.

Метамизил в применяемых нами дозах (5—15 мг) не оказывал заметного влияния на функцию сердечно-сосудистой системы. После введения препарата постоянно отмечали расширение бронхов, а также местноанестезирующее действие. Не было выявлено какого-либо токсического влияния на паренхиматозные органы.

Интенсивность и длительность действия нейролитиков (аминазин, мепазин 20—30 мг), анальгетиков (морфин 10 мг, промедол — 30 мг), наркотиков (эфир, закись азота, тиопентал), снотворных (нембутал 0,2; барбитал 0,4) увеличивались под влиянием метамизила (10 мг). Это обстоятельство позволяло значительно уменьшить количества, а следовательно, и токсичность вводимых препаратов, обеспечить хороший противошоковый эффект у тяжелых и пожилых больных при выполнении особо травматичных операций. Метамизил уменьшал возбуждающий эффект морфина (5—10 мг): у больных не было ни в одном случае рвоты, брадикардии.

Сочетание метамизила и аминазина (10—20 мг) позволяло добиться угнетения холинергических и адренергических элементов ретикулярной формации, что обеспечивало получение надежного противошокового эффекта, глубокой и длительной анальгезии, ретроградной амнезии, снижения обменных процессов и сохранения энергетических возможностей организма. Все это вместе взятое позволило нам у 186 больных выполнить тяжелые операции с хорошим результатом и добиться гладкого течения послеоперационного периода. При сочетанном введении



в организм метамизила и аминазина доза последнего должна быть уменьшена до 10—25 мг.

У молодых, физически крепких субъектов, злоупотреблявших алкоголем, а также у больных, имеющих нарушения электролитного обмена, метамизил может вызвать мышечное возбуждение, уменьшающееся при введении растворов хлористого кальция и сульфата магния (в весовых соотношениях 1:1), а также небольших доз наркотических, курареподобных веществ. Увеличение доз метамизила или аминазина не уменьшает возникшего мышечного возбуждения.

Несомненный интерес представляет сочетание, которое мы применили у 43 больных, метамизила 10—25 мг с ганглиолитиками — гексонием (15—40 мг), пентамином (40—80 мг), кватероном (20—60 мг). Искусственная гипотония наступала при этих сочетаниях медленно, плавно, отличалась относительной устойчивостью, не требовала повторных введений препаратов. Токсичность препаратов при таком сочетании значительно уменьшилась. Склонность к ортостатическому коллапсу была выражена незначительно. Перечисленные обстоятельства позволяют шире применять ганглиолитики и центральные холинолитики для создания искусственной гипотонии при выполнении больших травматичных операций, сопряженных с обильной кровопотерей, и значительно уменьшить возможности возникновения шока.

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТАМИЗИЛА (МЕТИЛДИАЗИЛА) В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Е. И. Вольперт, А. И. Селивра*

Ленинградский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (дир. — доц. С. Н. Поликарпов, научн. руков. — проф. М. С. Лисицин)

Исследования последних лет по фармакологии центральных холинолитиков показали, что многие из них, угнетая синаптическую передачу, изменяют условнорефлекторную деятельность и биоэлектрическую активность головного мозга. Многие авторы экспериментальных работ подчеркивают способность центральных холинолитиков усиливать действие снотворных и наркотических веществ и оказывать седативный эффект.

Бурно развивающаяся новая отрасль медицины — анестезиология — ищет такие эффективные методы и средства обезболивания, которые позволили бы расширить диапазон и уменьшить риск хирургических вмешательств. Эти поиски идут как по пути



повышения сопротивляемости организма и агрессии (дибазол, женьшень, витамин В<sub>12</sub>, гормоны коры надпочечников), так и по пути снижения реактивности организма на травму. На основании литературных данных можно было предполагать, что в случае применения некоторых центральных холинолитиков удачно сочетается как снижение чувствительности организма к травме (седативный эффект) [64], так и повышение сопротивляемости организма за счет стимуляции гипофиз-адреналовой системы и увеличения содержания глюкокортикоидов в крови [133—138].

По предложению проф. С. В. Аничкова и П. П. Денисенко в Ленинградском научно-исследовательском институте скорой помощи им. проф. Джанелидзе нами было проведено клиническое испытание одного из центральных холинолитиков — метамизила, в сочетании с пантопоном для премедикации больных перед операциями, производимыми под местным и общим обезболиванием, а также для борьбы с бессонницей и снятия болей в послеоперационном периоде.

Метамизил был применен у 121 больного. В поисках рациональных доз и способов введения препарата мы в начале исследования давали препарат внутрь, а в дальнейшем вводили метамизил подкожно, внутримышечно и внутривенно.

При назначении препарата внутрь в дозе 2—5 мг заметного желаемого клинического эффекта не было. У некоторых больных наблюдалась тошнота и рвота.

Подкожно препарат вводился по 0,5—1 мл 1%-ного или 1,5%-ного раствора с 1 мл 2%-ного раствора пантопона в одном шприце за 20—40 минут до операции. Заметное действие метамизила проявлялось через 5—7 минут. Субъективно больные испытывали чувство, подобное алкогольному опьянению. Впоследствии они рассказывали, что после инъекции препарата наступало головокружение, общая слабость, дезориентация и постепенный переход ко сну. У больных, которые не засыпали, чувство страха перед операцией не исчезало, но вследствие возникшей общей адинамии внешне оно не проявлялось. Больные с большим трудом, тихо отвечали на задаваемые вопросы.

Во всех без исключения случаях была установлена высокая потенцирующая способность метилдиазила по отношению к применяемым нами наркотикам. Количество эфира, затрачиваемое на операцию, значительно уменьшалось, а при даче газового наркоза возникала возможность увеличения процентного содержания кислорода в смеси. Многие больные, которые не засыпали при даче закиси азота в соотношении 4:1, легко засыпали после предварительного введения метилдиазила.

Во время операций, производимых под местным обезболиванием, эти больные спали или дремали. Некоторые из них периодически пробуждались на короткие промежутки времени



в травматичные этапы операции. В послеоперационном периоде у них наблюдался длительный глубокий сон от 4 до 8 часов, а при пробуждении четко выраженная ретроградная амнезия. Часть больных не верила, что им была произведена операция, многие выражали большое удовлетворение проведенной премедикацией. Хорошо известный хирургам седативный эффект от применения нейроплегических средств при использовании метилдиазила был выражен значительно ярче.

У всех больных, испытывающих невыносимые боли, которые не успокаивались от применения высоких терапевтических доз морфина, промедола, пантопона, совместно с пипольфеном, а также у больных, страдающих неподдающейся обычной терапии бессонницей, наблюдались анальгезия и длительный сон при сочетании опиатов и спотворных с метамизилом. Наряду с положительными эффектами был отмечен ряд побочных явлений, возникших в связи с применением метамизила. Так, у 5 больных после введения метамизила было отмечено резчайшее психическое и локомоторное возбуждение, бред, галлюцинации, сходные с состоянием выраженного алкогольного опьянения или отравления атропином. В одном случае возбуждение было настолько велико, что вынудило отложить оперативное вмешательство, а в другом прекратить проведение операции под местным обезболиванием и перейти к наркозу. Необходимо отметить исключительно быстрое введение этого больного в эфирный наркоз, буквально после первых вдохов эфира, чего обычно никогда не бывает у подобных больных. Состояние возбуждения у наших больных длилось 30—60 минут и сменялось слабостью и переходом ко сну. Следует отметить, что такое возбуждение наблюдалось только у сильных мужчин, употреблявших алкогольные напитки. Предположив, что возбуждение является результатом недостаточной дозы, мы одному больному в состоянии резкого возбуждения после первой дозы в 15 мг, повторно ввели еще 7,5 мг, однако купировать возбуждение не удалось. Позже мы убедились, что наша тактика была ошибочной — возбуждение наступило вследствие передозировки препарата.

При объективном исследовании у больных в состоянии возбуждения наблюдалось расширение зрачка, тахикардия, повышение артериального давления. Последнее определялось с помощью электронографа — аппарата, автоматически измеряющего и регистрирующего артериальное давление через заданные промежутки времени. После внутривенного введения 1 мл 1%-ного раствора метамизила во время операции наступило отчетливое повышение минимального давления с 85 до 100 мм и максимального со 120 до 140 мм рт. ст.

После внутривенного введения препарата нередко возникало учащение пульса. В одном случае учащение пульса наступило



уже через 30 сек. после введения препарата (с 104 до 126). В дальнейшем пульс через 2 минуты участился до 156 и возвратился к исходной частоте через 40 мин. Одновременно наблюдалось уменьшение пульсовой амплитуды, а также сужение периферических сосудов.

При внутривенном введении метамизила на фоне наркоза у двух больных выявлено такое весьма отрицательное свойство препарата, как способность вызывать кратковременную аритмию, установленную прощупыванием пульса и зарегистрированную с помощью электронографа.

При исследовании влияния метамизила на дыхание выявлено отчетливое угнетение дыхания, выражающееся в некотором его урежении и значительном снижении амплитуды. Угнетение дыхания наступает немедленно после внутривенного введения и исчезает через 3—7 минут. Следует, однако, отметить, что указанные изменения со стороны дыхания не играют существенной роли при проведении операции под управляемым дыханием с применением мышечных релаксантов.

Исследование сосудистых реакций методом плетизмографии с помощью пневмофотоэлектрического плетизмографа выявило отсутствие угнетающего влияния метамизила на сосудистые реакции, по нашему мнению, положительно отличает данный препарат от нейроплегических веществ фенотиазинового ряда. После применения метамизила обостряются сосудосуживающие реакции в наиболее травматичные этапы операций, а также при беседе с больными. Нами установлено также, что после введения метамизила не ослабляется эффект от применения эфедрина. Эфедрин в этих случаях отчетливо повышает артериальное давление, что также выгодно отличает препарат от аминазина.

Полученные клинические данные находятся в полном соответствии с данными экспериментального изучения фармакологии центральных холинолитиков [7, 8, 9, 11, 12, 117, 120—123; 55—71, 98, 99].

Согласно нашим клинико-физиологическим наблюдениям метамизил способен оказывать как центральное М-холинолитическое действие, так и периферическое атропиноподобное действие. Но в то время, как периферический атропиноподобный эффект продолжается всего лишь в течение 30—40 мин. после введения препарата, центральный холинолитический эффект более длителен и продолжается в течение нескольких часов.

Наблюдавшееся уменьшение пульсовой амплитуды и сужение периферических сосудов сразу же после введения метамизила может в какой-то степени служить доказательством наличия исходного активного сосудорасширяющего парасимпатического тонуса гладкой мускулатуры периферических сосудов.



Повышение артериального давления после введения метамизила можно объяснить как учащением сердцебиений, так и некоторым сужением периферических сосудов вследствие падения активного парасимпатического тонуса сосудодилататоров.

В соответствии с литературными данными о наиболее выраженном влиянии метилдиазила на подкорковые центры установленное нами кратковременное изменение дыхания, по-видимому, также свидетельствует о возникающем угнетении бульбарных центров после введения метамизила в больших дозах.

### Выводы

1. Метамизил, обладая сильным потенцирующим действием по отношению к наркотикам, анальгетикам и снотворным, является высокоэффективным препаратом для борьбы с болью и бессонницей.

2. Метамизил показан для премедикации операций, производимых под местным обезболиванием и интратрахеальным наркозом. На фоне действия метамизила (5 мг) значительно облегчается вводный наркоз эфиром и закисью азота.

3. Для премедикации операций, производимых под местным обезболиванием, метамизил необходимо вводить подкожно за 5—10 минут до операции (2,5—5 мг).

4. Метамизил, наряду с выраженными центральными М-холинолитическими свойствами, обладает и периферическим атропиноподобным эффектом, в связи с чем при премедикации, проведенной с метамизилом, атропин должен быть исключен.

5. В связи с кратковременным, но выраженным угнетением дыхания не следует вводить метамизил внутривенно тяжелобольным с расстройством дыхания. Не следует также вводить метамизил одновременно с тиопенталом-натрия. Лучше, если введение метамизила предшествует введению последнего.

6. Вследствие возможности возникновения тахикардии и гипертензии, должна быть проявлена осторожность в назначении метамизила лицам с выраженной гипертонической болезнью и с нарушением проводимости сердечной мышцы.

7. У некоторых физически сильных мужчин, употреблявших алкогольные напитки, введение метамизила в больших дозах вызывает резкое возбуждение. В связи с этим назначать подобным больным метамизил перед операцией, проводимой под местным обезболиванием, следует в сочетании с аминазином.

8. Оптимальными дозами метамизила, которые вызывают удовлетворительный потенцирующий эффект, являются 3—5 мг при внутривенном введении и 5—10 мг при подкожном введении.



## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАМИЗИЛА (МЕТИЛДИАЗИЛА) В СОСТАВЕ ПРЕМЕДИКАЦИИ ПРИ ИНТУБАЦИОННОМ НАРКОЗЕ

*Г. А. Ливанов*

Кафедра факультетской хирургии 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова (зав. — проф. В. И. Колесов)

Среди мероприятий, обеспечивающих наиболее безопасное проведение наркоза, операции и послеоперационного периода, важное место занимает премедикация (фармакологическая подготовка). Непосредственная премедикация преследует цели: ослабить реакцию больного на наркоз и операцию, вызвать какую-то степень анальгезии, исключить патологические рефлекс и реакции на период наркоза и операции, ослабить нежелательные побочные эффекты используемых во время операции препаратов.

При составлении схемы премедикации нужно учитывать основное требование — устранение тяжелых душевных переживаний больного перед предстоящей операцией.

Успокаивающее влияние на психику больного оказывают препараты седативного действия.

Хороший седативный эффект достигается при использовании для премедикации так называемых «литических смесей», основными ингредиентами которых являются производные фенотиазинового ряда (аминазин, дипразин, этизин и др.). Между тем, в последнее время многие авторы выступают против широкого использования указанных выше препаратов в анестезиологии, так как введенная в качестве премедикации «литическая смесь» делает наркоз плохо управляемым [101]; нередко осложнения, находящиеся в прямой зависимости от нейроплегии [100, 101, 102]. Препараты фенотиазинового ряда, особенно аминазин, обладают выраженным токсическим действием на печень [155]. «Литическая смесь», угнетая преимущественно симпатическую систему, способствует преобладанию парасимпатических реакций, что значительно снижает устойчивость организма к агрессии.

В факультетской хирургической клинике 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова из препаратов фенотиазинового ряда в премедикации используется только пипольфен, в расчете на его противогистаминное действие. Седативный эффект препарата при его использовании в дозах 25—50 мг проявляется крайне слабо.

Примерная схема премедикации, применявшаяся до последнего времени, сводилась к следующему: вечером, накануне операции, больному давали внутрь люминал 0,05—0,1 и пипольфен



25—50 мг; утром, в день операции, за 3 часа — люминал 0,05, за 2 часа пипольфен 25—50 мг и за 30 минут до операции вводили подкожно: атропин 0,1% — от 0,5 до 1 мл, промедол 2% — 1 мл.

Больные, получавшие премедикацию по указанной выше схеме, ночь перед операцией, как правило, спали спокойно, но утром, зачастую, начинали волноваться. Волнение резко усиливалось в момент появления больного в операционной.

Недостаточное седативное действие премедикации по приведенной выше схеме побудило нас ввести в нее фармакологические вещества, обладающие транквилизирующими свойствами.

В анестезиологии, с целью успокаивающего воздействия на психику больного, давно и с успехом используется центральное холинолитическое действие скополамина. Рекомендации применять скополамин в премедикации имеются и в литературе последнего времени [72].

Наше внимание привлекли сообщения о препаратах избирательно блокирующих центральные холинореактивные системы (метамизил, апрофен, спазмолитин и др.).

Из опубликованных работ [7—9, 11, 53, 55—71] известно, что препараты центрального холинолитического действия способны усиливать эффект снотворных и наркотиков, обладают транквилизирующим действием, блокируют преимущественно холинергические элементы восходящей активирующей системы ствола мозга [58, 59, 69, 86].

Одним из требований, предъявляемых к препаратам используемым в анестезиологии, является сочетание высокой эффективности препарата с кратковременностью его действия (быстрое разрушение или выведение из организма) или наличие надежного антидота [102].

Препараты центрального холинолитического действия (в действии на центральные холинергические синапсы) имеют надежных антагонистов в виде антихолинэстеразных веществ (прозерин и др.), а также адреномиметиков (фенамин и др.).

Из препаратов этой группы в состав премедикации мы ввели метамизил (метилдиазил), избирательно блокирующий М-холинореактивные системы центральных синапсов. Примерная схема премедикации прежняя, только за 30 минут до операции больному вводят: метамизил 0,25—0,5% или 1%-ный раствор 1 мл, промедол — 2% — 1 мл, метацин 0,1% — 0,5 мл (метацином мы заменили атропин, чтобы не наслаивать центральное действие последнего на эффект метамизила; совсем же исключить из премедикации препараты группы атропина нельзя, так как периферическое М-холинолитическое действие метамизила недостаточно, он, в частности, слабо уменьшает саливацию и секрецию бронхиальных желез).

Эмоциональное с...

Заболевание с...  
лости (рак и язв...  
цистит и т. д.)...  
Н. в образовании...  
ния...  
Комбинированный...  
рок с преобладан...  
Заболевания щит...  
(рецидив рака...  
лезы)...  
Другие заболевания...

Седативное д...  
очень отчетливо...  
перестают волно...  
Как видно из т...  
знаки волнения...  
полагаем, что...  
данном случае с...  
1,0; промедол 2...  
всего за 10—15...  
В применяем...  
звала реакции...  
Примером...  
действия премед...  
шее наблюдение...

Больная О., 48...  
рака правой молоч...  
дикальная мастэк...  
дрол 1% — 2,0 вну...  
ции — люминал 0,1...  
мерно за час до оп...  
спровождалась су...  
мент дыхательных...  
исн удавалось чез...  
введен метамизил...  
ная успокоилась...  
брюшного пресса...  
дождалась в опер...  
...перационны...



Таблица 1

Эмоциональное состояние больных в момент появления в операционной  
(премедикация с метамизилом)

Диагноз	Кол-во больных	Сонлив	Спокоен	Волнуется
Заболевание органов брюшной полости (рак и язва желудка, холецистит и т. д.) . . . . .	26	7	18	1
Новообразование органов средостения . . . . .	3	1	2	—
Комбинированный митральный порок с преобладанием стеноза . . .	5	5	—	—
Заболевания щитовидной железы (рецидив рака щитовидной железы) . . . . .	1	1	—	—
Другие заболевания . . . . .	4	3	1	—
Всего . . . . .	39	17	21	1

Седативное действие премедикации с метамизилом выражено очень отчетливо; через 20—25 минут после инъекции больные перестают волноваться, часто дремлют, иногда сонливы (табл. 1). Как видно из табл. 1, только один больной обнаруживал признаки волнения в момент появления его в операционной. Мы полагаем, что недостаточная эффективность премедикации в данном случае связана с тем, что инъекция (метамизил 0,5% — 1,0; промедол 2% — 1,0; метацин 0,1% — 1,0) была произведена всего за 10—15 минут до появления больного в операционной.

В применяемых нами дозах инъекция метамизила не вызвала реакции возбуждения ни у одного больного.

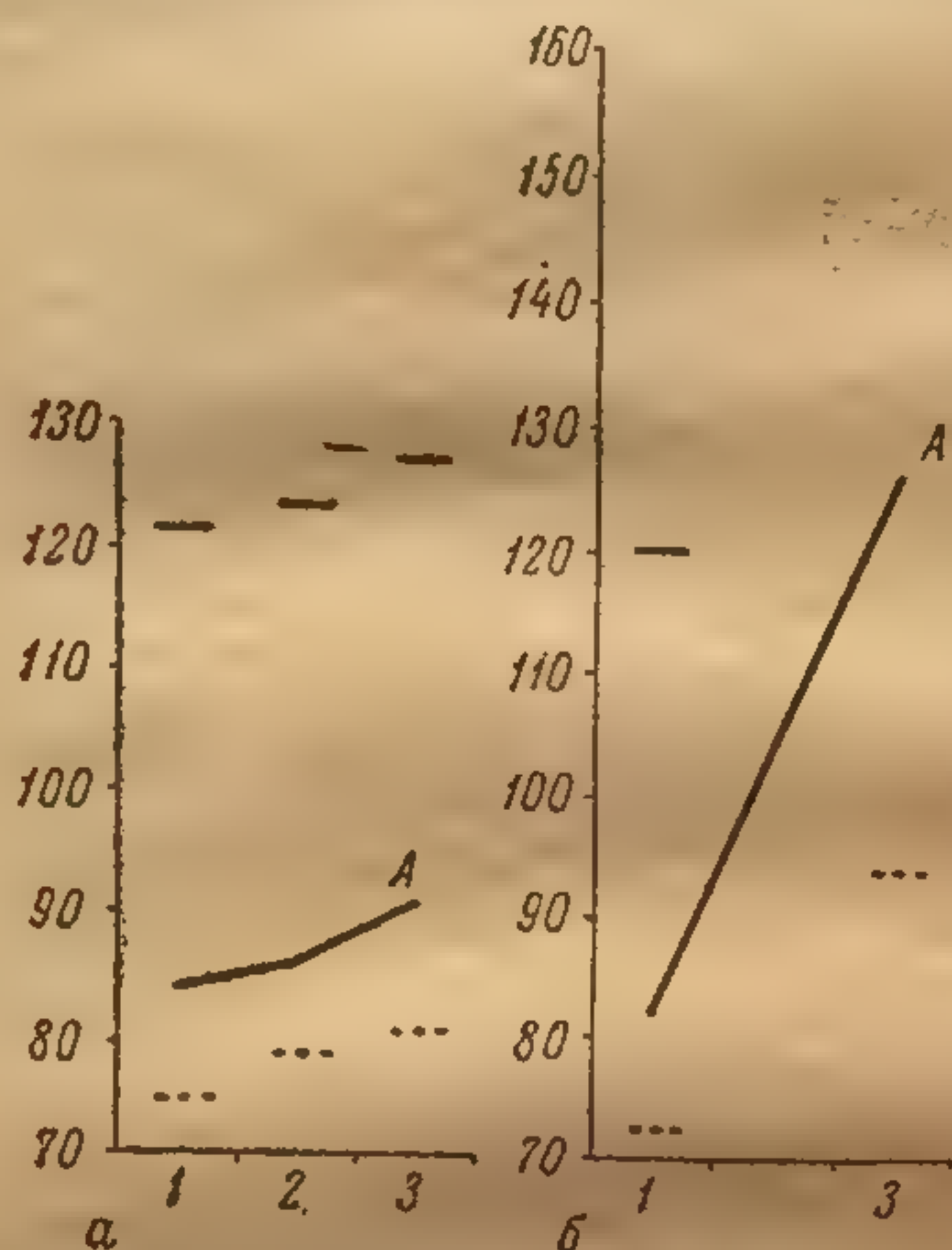
Примером хорошего транквилизирующего и седативного действия премедикации с метамизилом может служить следующее наблюдение.

Больная О., 48 лет /ист. бол. № 17 563/ находилась в клинике по поводу рака правой молочной железы. Вечером, накануне операции /предстояла радикальная мастэктомия/, больной был дан люминал 0,1 внутрь и димедрол 1% — 2,0 внутримышечно; утром, в день операции, за 3 часа до операции — люминал 0,1; за 2 часа — димедрол 1% — 2,0 внутримышечно. Примерно за час до операции у больной возникла истерическая реакция, которая сопровождалась судорожными сокращениями мышц брюшного пресса в момент дыхательных экскурсий. Эти явления проходили, если внимание больной удавалось чем-либо отвлечь; заставляя ее глубоко дышать. Подкожно введен метамизил 0,25% — 1 мл. Через 15—20 минут после инъекции больная успокоилась, дыхание стало ровным, судорожные сокращения мышц брюшного пресса прекратились, в дремотном состоянии, спокойная больная доставлена в операционную. Период наркоза и операции протекал спокойно, послеоперационный период без осложнений.



Известно, что сильные отрицательные эмоции, к которым несомненно относятся и переживания больных по поводу предстоящего оперативного вмешательства, оказывают влияние на деятельность органов и систем, в том числе и на деятельность сердечно-сосудистой системы, что обычно находит свое отражение в подъеме артериального давления, увеличении числа сердечных сокращений.

Нами проводились наблюдения над изменениями артериального давления и частоты пульса у больных, получавших премедикацию с метамизилом. При



Седативное действие метамизила на примере изменений гемодинамических показателей у больных:

а — получившие премедикацию без метамизила; б — получившие в премедикации метамизил; (—) — максимальное и точки (...) — минимальное артериальное давление в мм рт. ст., А — частота пульса. 1 — исходные данные; 2 — через 20 мин. после инъекции с метамизилом; 3 — в момент появления в операционной.

объясняем сравнительно большой дозой метацина (0,1%—1,0), которую получили в премедикации эти пять больных и, по-видимому, действие метацина наслонилось на периферический эффект метамизила; один больной был доставлен в операционную в состоянии некоторого волнения (через 10—15 минут после инъекции), выше уже упоминалось об этом больном.

О том, что больные, получавшие метамизил, более устойчивы к психической травме, говорит и среднеарифметическая кривая данных артериального давления и пульса, представленная на рисунке. Для сравнения даны результаты аналогичных наблю-

дикацию с метамизилом. При появлении больного в операционной, через 2 минуты после того, как больного укладывали на операционный стол, измеряли артериальное давление (использовался обычный ртутный тонометр с манжеткой, одеваемой на плечо) и считали пульс. Эти данные сравнивали с результатами наблюдений над больными в течение нескольких дней, предшествующих операции. Результаты, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что показатели артериального давления и пульса у больных, получавших в составе премедикации метамизил, не имеют тенденции к резким изменениям, что несомненно является отражением определенного эмоционального покоя больного даже в момент появления его в операционной. Учащение пульса, наблюдавшееся у шести больных, в пяти случаях мы

денный н...  
ингредиент...  
ного 136...  
связаны с...  
стоящей о...  
операцио...  
Приме...  
внимани...  
стабильн...  
чивости с...  
жает реак...  
ные разд...  
риод нар...  
(продолж...  
стой сист...  
от таково...  
примера

Больная...  
рака желу...  
операцией...  
люминал 0...  
пипольфен...  
зил 0,25% —  
спала ночь...  
лива, споко...  
артериально...  
промедол):  
ветственно...  
коз — тиопе...  
произведен...  
вание манж...  
нилось в д...  
явления г...  
150/95 мм...  
становлен...  
казатели г...  
близкому...  
Большая п...  
текал без

Предв...  
расход т...  
нии мет...  
на 10—1...  
щества...  
ническим...  
Наш...  
введение...  
дикации...  
шее де...



дений над больными, получавшими в виде премедикации те же ингредиенты за исключением метамизила. Подъем артериального давления и учащение пульса у этих больных несомненно связаны с психическим напряжением в период ожидания предстоящей операции и, особенно, в момент появления больного в операционной.

Применяя метамизил в составе премедикации, мы обратили внимание на то обстоятельство, что, несмотря на определенную стабилизацию показателей гемодинамики и повышение устойчивости больных к эмоциональной травме, метамизил не снижает реакций сердечно-сосудистой системы в ответ на безусловные раздражители. Например, в ответ на гиповентиляцию в период наркоза вследствие тех или иных технических осложнений (продолжительная интубация и т. д.) реакция сердечно-сосудистой системы больного, получавшего метамизил, не отличается от таковой у больного, не получавшего препарат. В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Больная Д., 60 л. (ист. бол. № 1550) находилась в клинике по поводу рака желудка. 2/II 1961 операция: субтотальная резекция желудка. Перед операцией проводилась обычная премедикация: накануне вечером внутрь люминал 0,1 и пипольфен 50 мг; утром за 3 часа — люминал 0,05, за 2 часа — пипольфен 50 мг., за 30 минут до операции подкожно введены: метамизил 0,25% — 1,0; атропин 0,1% — 0,3; промедол 2% — 1,0. Больная хорошо спала ночь. Утром спокойна, дремлет, при поступлении в операционную сонлива, спокойна. Показатели гемодинамики при этом следующие — исходные: артериальное давление 120/80, пульс 66; после инъекции (метамизил, метацин, промедол): давление 115/70; пульс 80; при поступлении в операционную соответственно 115/70, пульс 80. Через 20 минут от начала наркоза (вводный наркоз — тиопентал-натрия 1% — 30,0 мл; основной — эфирно-кислородный) произведено для улучшения герметичности системы дополнительное раздувание манжетки — obtуратора интубационной трубки, при этом, как выяснилось в дальнейшем, значительно сузился просвет последней и наступили явления гиповентиляции. Резко поднялось артериальное давление (до 150/95 мм рт. ст.), участился пульс (до 115 ударов). Как только был восстановлен просвет интубационной трубки, исчезли явления гипоксии и показатели гемодинамики, о которых речь шла выше, вернулись к уровню, близкому к исходному. Дальнейшее течение наркоза и операции спокойное. Больная проснулась по окончании операции. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Предварительные клинические наблюдения показали, что расход тиопентала-натрия на вводный наркоз, при использовании метамизила в составе премедикации, снижается в среднем на 10—15%, снижается также общий расход наркотического вещества. Эти положения необходимо уточнить дальнейшими клиническими исследованиями.

Наш опыт применения в клинике метамизила показал, что введение данного фармакологического вещества в состав премедикации значительно усиливает седативное и транквилизирующее действие последней, потенцирует эффект снотворных и



Таблица 2

Колебания показателей артериального давления и частоты пульса в момент помещения больных в операционную (премедикация с метамизилом)

Характер заболевания	К-во больных	Артериальное давление, мм рт. ст.							Частота пульса, удары в мин.						
		без изменений	снижение артериального давления (к исходному) в операционной			подъем артериального давления (к исходному) в операционной			без изменений	урежение пульса (к исходному) в операционной			учащение пульса (к исходному) в операционной		
			до 10	до 20	более 20	до 10	до 20	более 20		до 10	до 20	более 20	до 10	до 20	более 20
Заболевания органов брюшной полости (рак желудка, рак слепой кишки, рак прямой кишки, язва желудка, холецистит и т. д.) . .	26	6	3	1	1	9	5	1	5	6	—	—	7	4	4
Новообразования органов средостения . . . . .	3	—	1	—	—	1	1	—	—	—	—	—	2	1	—
Комбинированный митральный порок с преобладанием стеноза . .	5	1	—	—	—	2	2	—	—	—	—	—	1	3	1
Рецидив рака щитовидной железы . . . . .	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Другие заболевания . . .	4	2	2	—	—	—	—	—	1	1	—	1	1	—	—
Всего . . . . .	39	9	6	1	1	12	9	1	6	7	—	1	11	8	6



наркотических веществ; препарат при правильно подобранной дозе не усложняет управления наркозом.

Применяя метамизил, мы ни разу не встретились с осложнением, которое можно было поставить в какую-то зависимость от препарата.

Данные экспериментальных исследований и предварительных клинических наблюдений дают основание предполагать, что глубокое изучение препаратов центрального холинолитического действия в клинике выявит новые, чрезвычайно полезные свойства веществ данной группы.

### Глава III

#### ВЛИЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ НА НЕЙРО-ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ

Работы данной главы выполнены сотрудниками кафедры фармакологии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института и отдела фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР (зав. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

#### ВЛИЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ НА ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВУЮ СИСТЕМУ

*А. Н. Поскаленко*

В наших предыдущих работах [133, 134, 135] мы установили, что дифацил в дозах от 20 до 100 мг/кг вызывал снижение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс с 450 до 340 мг%. Это снижение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках особенно отчетливо проявляется через 50—60 мин. после введения вещества.

Эти же работы показали, что дифацил в дозах 50 мг/кг после внутрибрюшинного введения вызывает эозинопению в периферической крови крыс.

По данным Т. Н. Томилиной [158], кошки более чувствительны к дифацилу, вследствие чего мы вводили дифацил этим животным внутривенно в дозах 5—10 мг/кг. Эти опыты показали, что дифацил вызывает отчетливое уменьшение количества эозинофилов в периферической крови.

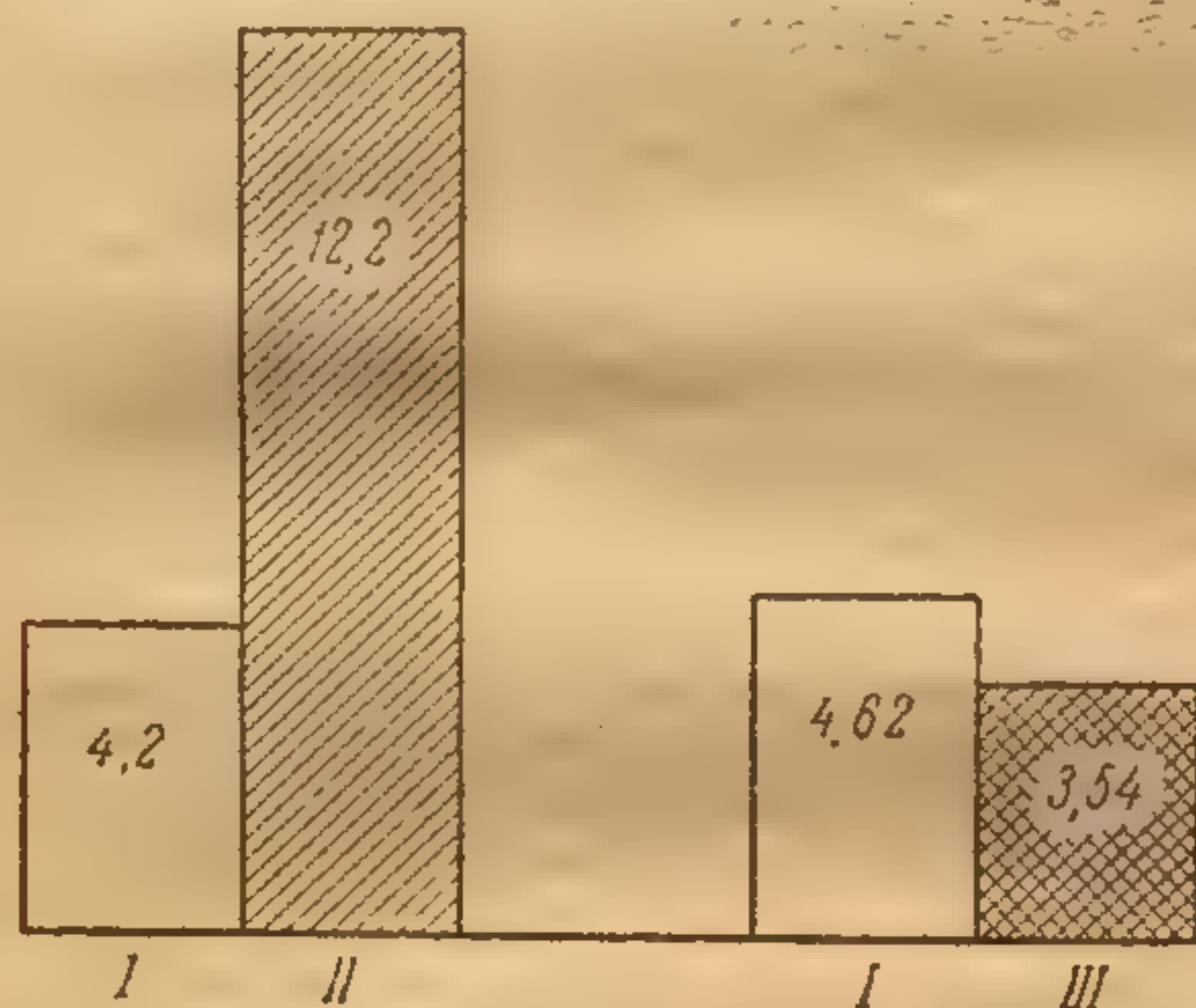
В дальнейших работах [135—138] определялась кортикальная активность надпочечников с помощью прямого метода, т. е. изучалось влияние дифацила на уровень 17-оксикортикостероидов в крови собак. Опыты ставились по методике, описанной Н. А. Юдаевым и Ю. А. Панковым [173].



Наши опыты показали, что дифацил в дозах 6—10 мг/кг через 60—90 мин. после внутривенного введения вызывает увеличение 17-оксикортикостероидов в крови с 3,25 мкг на 100 мл плазмы до 9,73 мкг на 100 мл плазмы. Данные опытов оказались статистически достоверными (рисунок).

Итак мы установили, что дифацил, оказывающий выраженное влияние на центральные Н-холинореактивные синапсы, повышает кортикальную активность надпочечников.

Затем мы изучили механизм действия дифацила на кортикальную активность надпочечников, сопоставили его эффекты с



Влияние дифацила, а также дифацила с прозерин (0,1 мг/кг) на уровень 17-оксикортикостероидов в плазме собаки Шарика (в микрограммах на 100 мл плазмы).

I — норма, II — через 60 мин. после введения дифацила, III — через 60 мин. после введения дифацила с прозерин.

другими центральными холинолитиками, а для анализа механизма действия сравнили эффект дифацила с четвертичным аналогом. Результаты тщательного изучения влияния дифацила на кортикальную активность надпочечников дали возможность установить, что в дозах 7—10 мг/кг дифацил не дает статистически значимого снижения содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс.

Отчетливый, статистически достоверный эффект наблюдается при введении крысам дифацила в

дозах 25 мг/кг и выше. Этот эффект особенно выражен через 50—60 мин., что, по литературным данным, совпадает с моментом наиболее постоянной реакции на АКТГ [103].

Апрофен и дипрофен в дозах 25 мг/кг вызывали несколько менее выраженное, однако статистически значимое уменьшение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс, определяемой с помощью краски Тильманса (табл. 1).

Особенно сильно снижал содержание аскорбиновой кислоты тифен. Уже в дозе 7 мг/кг он, в отличие от дифацила, отчетливо уменьшал содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс с 427 до 346 мг/кг. Наибольшее действие тифена проявлялось в дозах 25—30 мг/кг. При этом тифен в дозе 30 мг/кг нередко оказывал более сильное действие, чем дифацил в дозе 50 мг/кг. Тифен в дозе 50 мг/кг вызывал у крыс токсические явления и у многих животных наблюдался гиперкинез. Наши данные о большей активности и токсичности тифена совпадают



с данными Н. А. Хараузова [165], полученными автором на других моделях.

В следующей серии опытов мы воспользовались пробой Торна, которая, по литературным данным [2, 13, 15, 77, 279, 171], отражает состояние гипофизарно-адреналовой системы. Эти опыты проводились на децеребрированных кошках, как с сохраненным гипофизом и гипоталамусом, так и после гипофизэктомии.

Таблица 1

Влияние апрофена, дипрофена и дифацила в дозах 25 мг/кг на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс

№ опытов	Содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс после введения			
	апрофена	дипрофена	дифацила	контроль
1	381	407	466	527
2	462	446	465	502
3	413	495	415	527
4	474	444	471	507
5	392	373	376	486
6	360	319	335	419
7	437	432	340	462
Среднее	417	416	409	490

Примечание. В каждом опыте 5 крыс служили контролем и по 5 крыс получали центральные холинолитики. Крыс убивали через 50—60 минут после введения вещества или контрольного раствора.

Зная на основании наших предыдущих данных, что дифацил вызывает отчетливую эозинопению у кошек в дозах 5—10 мг/кг, мы изучали влияние на содержание эозинофилов в крови других центральных холинолитиков с выраженным центральным Н-холинолитическим эффектом. Опыты показали, что апрофен и тифен более токсичны, чем дифацил, и уже в дозе 4 мг/кг после внутривенного введения нередко вызывали рвоту. Поэтому в дальнейшем изучалось влияние апрофена, дипрофена и тифена в дозах 2—3 мг/кг, т. е. в тех дозах, в которых они не вызывали на кошках видимого токсического эффекта.

Опыты показали, что при сохраненном гипофизе и гипоталамусе все центральные холинолитики с выраженным центральным Н-холинолитическим эффектом вызывали эозинопению в периферической крови децеребрированных кошек.

Так же, как и в опытах с влиянием этих веществ на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках, наиболее сильная эозинопения наблюдалась после введения тифена, когда эозинофилы в большинстве случаев уже не появлялись в пери-



ферической крови. Так как эозинопения является тестом, с помощью которого можно судить о функции коры надпочечников, эти данные дают основание говорить об усилении функции надпочечников под влиянием дифацила, апрофена, тифена, дипрофена.

Представляло интерес выяснить, в какой мере активирующее кору надпочечников действие связано с центральным влиянием веществ в области гипофизарно-гипоталамических механизмов. Была проведена серия опытов на гипофизэктомированных крысах и кошках и установлено, что дифацил после гипофизэктомии не вызывал статистически значимого уменьшения содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс, а также не вызывал отчетливой эозинопении [133, 4, 138].

Влияние апрофена и тифена на кору надпочечников, подобно действию дифацила, также связано с центральным эффектом, так как после гипофизэктомии эти вещества не оказывают действия, активирующего кору надпочечников. Опыты на гипофизэктомированных животных показали, что после удаления гипофиза тифен оказывал более выраженный токсический эффект, и даже введение 2 мг/кг вызывало такие центральные явления, как рвоту, расстройство дыхания.

О центральном механизме действия дифацила на кортикальную активность надпочечников свидетельствуют также результаты опытов с четвертичным аналогом дифацила — йод-этилатом дифацила. Эта серия опытов показала, что в отличие от дифацила йод-этилат дифацила в дозах 20—50 кг/кг значительно слабее влияет на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс и не вызывает статистически значимого изменения ее концентрации.

Согласно литературным данным (М. Я. Михельсон и его сотрудники, 121), у четвертичных аналогов дифацила преобладает периферический эффект при слабо выраженном центральном действии.

Опыты с совместным введением дифацила и антихолинэстеразных веществ (прозерина, физостигмина) показали, что имеется антагонизм в их действии. Во всех опытах, в которых дифацил вводился совместно с антихолинэстеразными веществами, заметно ослаблялось активирующее влияние дифацила на кортикальную активность надпочечников, что видно по менее отчетливому изменению содержания 17-оксикортикостероидов в крови и аскорбиновой кислоты в надпочечниках. Эта серия опытов дает возможность полагать, что повышение адренокортикотропной активности гипофиза дифацилом, приводящее к усилению функции коры надпочечников, связано с влиянием его в области центральных холинергических синапсов.

Представлялось интересным выяснить, какое влияние на активность коры надпочечников оказывают центральные М-хо-



линолитические вещества. В качестве центральных М-холинолитических веществ был избран амизил (диазил). В дозах 1—50 мг/кг он не вызывал статистически значимого изменения содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс, несмотря на то, что доза 50 мг/кг была очень токсичной и у некоторых крыс вызывала судороги и боковое положение.

Учитывая данные С. С. Крылова [98, 99], согласно которым амизил вызывает центральные эффекты в меньших дозах по сравнению с дифацилом, и наблюдая большую токсичность амизила, мы исследовали влияние амизила в дозе 10 мг/кг на содержание эозинофилов в периферической крови крыс. Результаты этих опытов показывают, что амизил не оказывает выраженного влияния на кортикальную активность надпочечников.

В опытах на собаках исследовалось влияние амизила в дозах 0,2—0,5 мг/кг внутривенно на содержание 17-оксикортикостероидов в периферической крови, а на морских свинках — то же при внутрибрюшинном введении препарата в дозах 0,5—1 мг/кг.

Таблица 2

**Влияние амизила (диазила) на уровень 17-оксикортикостероидов в периферической крови собак**

Кличка собак	Доза, мг/кг	Содержание 17-оксикортикостероидов в 100 мл плазмы	
		через 60—100 мин. после введения амизила	контроль
Лиса . . . . .	0,2	1,32	1,58
Шарик . . . . .	0,3	2,48	3,30
Барбос . . . . .	0,2	1,92	2,79
» . . . . .	0,5	2,38	1,76
» . . . . .	0,5	2,68	1,60
» . . . . .	0,5	2,18	1,63
Среднее из 6 опытов . . . . .		2,16	2,11

Опыты с определением количества 17-оксикортикостероидов показали, что центральный М-холинолитик амизил, в дозах, переносимых животными, не вызывает статистически значимого изменения содержания 17-оксикортикостероидов в периферической крови (табл. 2). Содержание эозинофилов в периферической крови также практически не изменилось.

Итак, результаты наших опытов показывают, что блокирование центральных М-холинореактивных систем амизилом менее существенно отражается на кортикальной активности надпочечников.



## Выводы

1. Центральные холинолитики с выраженным Н-холинолитическим действием (дифацил, тифен, апрофен, дипрофен) повышают активность коры надпочечников.

2. Активирующее влияние на кору надпочечников дифацила и веществ, близких к нему по строению, происходит при участии АКТГ гипофиза.

3. Так как эффект дифацила значительно ослабляется антихолинэстеразными веществами (физостигмином, прозерином), есть основание полагать, что действие препарата, приводящее к активации гипофизарно-адреналовой системы, связано с влиянием его в области центральных холинергических синапсов.

4. Блокирование центральных М-холинореактивных систем в норме в испытанных нами дозах существенно не отражается на кортикальной активности надпочечников.

## ДЕЙСТВИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ НА АДРЕНАЛОВУЮ СЕКРЕЦИЮ НАДПОЧЕЧНИКОВ

*Е. И. Малыгина*

Известно, что надпочечники находятся под регулирующим влиянием гипоталамических центров и передней доли гипофиза [210]. Чрезмерно сильные воздействия на организм (болевые, температурные, психические и др.) сопровождаются усилением функции коры и мозгового слоя надпочечников [107]. Применяя фармакологические вещества центрального действия, можно изменять секреторную функцию надпочечников.

А. Н. Поскаленко показано, что центральные Н-холинолитики (дифацил, апрофен, дипрофен, тифен), воздействуя на центральные холинергические синапсы, усиливают функцию коры надпочечников. Об этом свидетельствует уменьшение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках, эозинопения, увеличение уровня 17-оксикортикостероидов в крови [133—135]. Амизил (диазил), преимущественно действующий на Н-холинореактивные системы центров, сам не изменяет секрецию кортикальных гормонов, но предупреждает усиление функции коры надпочечников, вызываемое ареколином [137].

Нашей задачей было выяснить, как влияют центральные Н-холинолитики: дифацил, пентафен и центральный М-холинолитик амизил (диазил) на функцию мозгового слоя надпочечников.

В качестве теста для изучения секреторной функции мозгового слоя надпочечников мы использовали содержание сахара в крови.



Вначале опыты проводились на децеребрированных кошках. Проведение опытов на кошках в условиях децеребрации мы считали возможным, учитывая, что после децеребрации рефлексy с синокаротидных областей на мозговой слой надпочечников осуществляются [91] и что усиленное выделение адреналина надпочечниками под влиянием наркоза сохраняется [208, 256].

Кровь для определения сахара брали микропипеткой из бедренной артерии. Сахар крови определяли по методу Хагедорна и Иенсена. Известно, что после децеребрации у кошек наблюдается гипергликемия. Особенно сильно повышается содержание сахара в крови в первый час после децеребрации. Через 2 часа содержание сахара несколько уменьшается, а в последующие часы отмечается незначительная тенденция к понижению, хотя уровень сахара в крови не достигает исходных цифр [22].

Мы определяли содержание сахара в крови через 4 часа после децеребрации, когда уровень его был наиболее постоянным.

В начале опыта брались 2 контрольные пробы с промежутком в 30 минут. Затем внутривенно вводили одно из испытуемых веществ: дифацил, пентафен или амизил в дозе 5 мг/кг. После введения вещества пробы крови брались в течение 3—4 часов с промежутками в 30 минут.

Результаты этих опытов, представленные на табл. 1, показали, что дифацил, пентафен и амизил в испытанной дозе не вызывали статистически значимых изменений содержания сахара в крови.

Таблица 1

**Влияние дифацила, пентафена и амизила на содержание сахара в крови децеребрированных кошек**

До введения вещества		Вещество в дозе 5 мг/кг	После введения вещества	
количество наблюдений	сахар крови, мг%		количество наблюдений	сахар крови, мг%
10	$219 \pm 15,9$	Дифацил	21	$200 \pm 9,9$
7	$190 \pm 11,0$	Пентафен	18	$189 \pm 2,5$
7	$193 \pm 17,9$	Амизил	10	$191 \pm 17,0$

Принимая во внимание то обстоятельство, что дифацил, пентафен и амизил применялись на фоне выраженной постдецеребрационной гипергликемии, которая могла мешать проявлению действия этих веществ, мы считали необходимым провести аналогичные опыты с дифацилом, пентафеном и амизилом на интактных животных.



С этой целью были поставлены эксперименты на 15 intactных кроликах, весом от 1,5 до 3,5 кг. Все кролики содержались в одинаковых условиях, в опыт их брали в одно и то же время. Пробы крови брались микропипеткой из ушной вены в течение 4 часов с промежутками в час. Вначале мы определили уровень сахара крови у каждого кролика без введения веществ. Оказалось, что колебания содержания сахара в крови между отдельными пробами одного и того же кролика незначительны. Средний уровень сахара составляет  $100 \pm 1,5$  мг% (среднее из 128 наблюдений).

Затем мы приступили к выяснению влияния дифацила в дозе 5 мг/кг, пентафена в дозе 3—5 мг/кг и амизила в дозе 5 мг/кг на содержание сахара в крови. Вещество применялось не чаще 1 раза в неделю.

Дифацил, пентафен или амизил вводили в краевую вену уха сразу же после первой контрольной пробы.

Результаты опытов на intactных кроликах показали, что дифацил, пентафен и амизил в испытанных дозах, существенно не изменяя содержания сахара в крови, вызывали лишь некоторую тенденцию к повышению сахара крови (табл. 2).

Учитывая сложный механизм регуляции уровня сахара крови, мы решили выяснить участие надпочечников в действии центральных холинолитиков. Для этого были поставлены хронические опыты на кроликах, у которых за неделю до опыта удаляли правый надпочечник и денервировали левый надпочечник путем перерезки чревного нерва, иннервирующего хромоаффинные клетки надпочечников.

Для повышения выживаемости кроликов после операции мы ежедневно вводили по 2,5 мг дезоксикортикостерона.

После удаления правого надпочечника и денервации левого надпочечника наблюдалось снижение содержания сахара в крови от  $100 \pm 1,5$  до  $77 \pm 1,4$  мг%. Это снижение сахара крови, по-видимому, можно объяснить исключением адреналовой секреции надпочечников.

Введение этим кроликам пентафена, дифацила, амизила в дозе 5 мг/кг не изменило уровня сахара крови. Тенденция к повышению сахара крови исчезла (см. табл. 2).

Таким образом, на основании наших опытов можно было бы прийти к выводу, что центральные холинолитики мало влияют на адреналовую секрецию надпочечников. Однако нам известны факты, когда само нейротропное вещество не влияет или мало влияет на ту или иную функцию, но способно изменить действие других веществ.

Поэтому была проведена серия опытов для выяснения действия центральных холинолитиков на морфинную гипергликемию.



Таблица 2

**Влияние пентафена, дифацила и амизила на содержание сахара в крови кроликов**

До введения вещества		Вещество	После введения вещества	
количество наблюдений	сахар крови, мг%		количество наблюдений	сахар крови, мг%

*Опыты на интактных кроликах*

123	$100 \pm 1,5$	Дифацил 5 мг/кг	3	$114 \pm 4,6$
		Пентафен 3 »	8	$111,1 \pm 3,7$
		Пентафен 5 »	30	$100 \pm 2,2$
		Амизил 5 »	15	$111,2 \pm 3,8$

*Опыты с удаленным правым и денервированным левым надпочечниками*

36	$77 \pm 1,4$	Пентафен 3 мг/кг	8	$78 \pm 1,8$
		Дифацил 5 »	13	$77 \pm 2,2$
		Амизил 5 »	16	$74 \pm 3,0$

Относительно морфинной гипергликемии известно, что она является результатом центрального действия морфина, приводящего к усилению функции мозгового слоя надпочечников [147, 159].

После удаления обоих надпочечников или денервации, разрушения мозгового вещества левого с одновременным удалением правого надпочечника морфин или вовсе не вызывает гипергликемии или вызывает лишь незначительную гипергликемию [186, 187].

В наших опытах морфин, введенный в краевую вену уха кролика в дозе 30 мг/кг, вызывал выраженную гипергликемию, которая держалась более 5 часов. Наибольшее повышение сахара в крови наблюдалось через час после введения морфина (табл. 3, рис.)

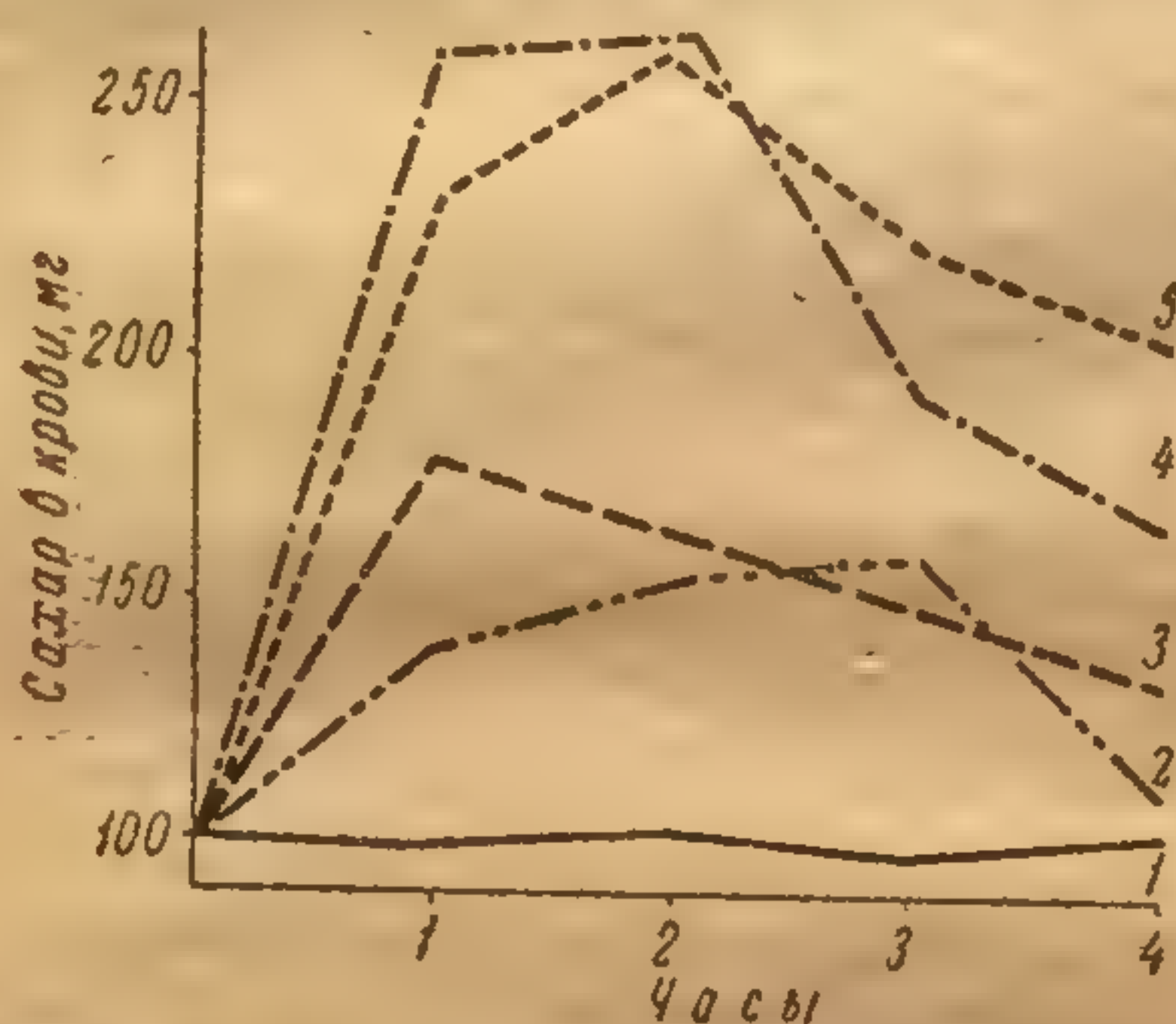
Таблица 3

**Влияние пентафена, дифацила и амизила на морфинную гипергликемию у кроликов**

Количество наблюдений	Испытуемые вещества	Содержание сахара (мг%) через			
		1 час	2 часа	3 часа	4 часа
13	Морфин 30 мг/кг . . . . .	$177 \pm 10$	$164 \pm 8,3$	$148 \pm 8,4$	$132 \pm 4,4$
8	Морфин 30 мг/кг + дифацил 5 мг/кг . . . . .	$233 \pm 33$	$258 \pm 27$	$223 \pm 12,4$	$202 \pm 22$
10	Морфин 30 мг/кг + пентафен 5 мг/кг . . . . .	$257 \pm 30,9$	$258 \pm 26$	$193 \pm 26,8$	$165 \pm 6,5$
10	Морфин 30 мг/кг + амизил 5 мг/кг . . . . .	$143 \pm 16$	$153 \pm 14,7$	$153 \pm 13,4$	$113 \pm 2,5$



Опыты, проведенные на децеребрированных кошках с удаленными надпочечниками, показали, что в этих условиях морфин теряет способность существенно повышать сахар крови, что подтверждает адреналовое происхождение морфинной гипергликемии. Так, если до удаления надпочечников под влиянием морфина в дозе 30 мг/кг содержание сахара в крови поднималось в среднем с  $203 \pm 4,9$  до  $413 \pm 8,9$ , то после адреналэктомии уровень сахара повышался лишь до  $260 \pm 11$  мг%.



Влияние пентафена, дифацила и амизила на морфинную гипергликемию кроликов.

1 — контроль (123 наблюдения); 2 — введение амизила + морфин (10 наблюдений); 3 — введение морфина (13 наблюдений); 4 — введение дифацила + морфин (8 наблюдений); 5 — введение пентафена + морфин (8 наблюдений).

Для выяснения действия центральных холинолитиков на морфинную гипергликемию были поставлены опыты на интактных кроликах.

Пентафен, дифацил или амизил в дозе 5 мг/кг вводились внутривенно сразу после контрольной пробы и затем, через 10 минут, внутривенно вводили морфин в дозе 30 мг/кг. После введения вещества брали 3—4 пробы с промежутками в 1 час. Результаты опытов, представленные в табл. 3 и на рисунке, показывают, что дифацил и пентафен статистически значимо увеличивают морфинную гипергликемию. Напротив, амизил

статистически значимо уменьшает морфинную гипергликемию.

Таким образом, опыты, проведенные с центральными Н-холинолитиками — дифацилом, пентафеном и М-холинолитиком — амизилом, указывают на влияние этих веществ на секрецию мозгового слоя надпочечников. Влияние центральных холинолитиков на адреналовую секрецию осуществляется, по-видимому, за счет их действия на центры головного мозга. Центральное действие дифацила, пентафена и амизила на адреналовую секрецию подтверждается тем, что после удаления правого и денервации левого надпочечников исчезает тенденция к повышению сахара в крови, вызываемая этими веществами на интактных кроликах.

Центральное действие пентафена, дифацила и амизила на адреналовую секрецию надпочечников проявляется неодинаково. Так, если дифацил и пентафен усиливают морфинную гипергликемию, то амизил, напротив, уменьшает ее.

Данные наших опытов о том, что центральные Н-холинолитики и центральные М-холинолитики проявляют не одинаковое



действие на центры, совпадают с данными, полученными А. Н. Поскаленко [133, 134, 138]. Согласно опытам автора, центральные Н-холинолитики (дифацил, апрофен, дипрофен, тифен) усиливают функцию коры надпочечников, тогда как центральный М-холинолитик — амизил сам не изменяет секрецию кортикальных гормонов, но предупреждает усиление функции коры надпочечников, вызываемое ареколином.

### Выводы

1. Дифацил, пентафен и амизил в дозе 5 мг/кг не изменяют содержания сахара в крови децеребрированных кошек.

2. Дифацил в дозе 5 мг/кг, пентафен в дозе 3 мг/кг и амизил в дозе 5 мг/кг вызывают некоторую тенденцию к повышению сахара в крови интактных кроликов.

3. После удаления правого и денервации левого надпочечника дифацил в дозе 5 мг/кг, пентафен в дозе 3 мг/кг, амизил в дозе 5 мг/кг не изменяют содержания сахара в крови. Тенденция к повышению содержания сахара в крови исчезает.

4. Дифацил и пентафен в дозе 5 мг/кг усиливают морфинную гипергликемию.

5. Амизил (диазил) несколько уменьшает морфинную гипергликемию.

6. Опыты, проведенные с пентафеном, дифацилом и амизилом, показывают, что эти вещества влияют на адреналовую секрецию мозгового слоя надпочечников.

7. Влияние центральных холинолитиков на адреналовую секрецию надпочечников осуществляется за счет действия их на центральные холинергические синапсы.

### ВЛИЯНИЕ ГЕКСОНИЯ, ДИФАЦИЛА И ПЕНТАФЕНА НА АНТИДИУРЕТИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ НЕЙРОГИПОФИЗА

*М. А. Игнатьева*

Изучение действия ганглиолитика гексония и центральных холинолитиков дифацила и пентафена на водный диурез собак [83] показывает, что гексоний и пентафен в дозах 1—10 мг/кг при подкожном введении вызывают резкое снижение диуреза. Дифацил действует двуфазно: в дозах 1—3 мг/кг повышает диурез, в дозах от 4 до 8 мг/кг уменьшает диурез, а в еще больших дозах вызывает выраженную анурию.

При постановке опытов мы исходили из утвердившегося в литературе взгляда, что антидиуретический эффект является



главным образом показателем секреторной функции нейрогипофиза [30].

Известно, что секреторная функция нейрогипофиза находится в прямой зависимости от центральной нервной системы. Так, работами З. М. Кисель [93], Л. М. Балакшиной [24], А. А. Белоус [30] было показано, что анурия, наступающая при болевом раздражении, является следствием рефлекторного возбуждения нейрогипофиза. Повышение секреторной функции нейрогипофиза отмечается также и при воздействии на другие экстеро- и интерорецепторы.

При дегидратации организма наступает рефлекторное возбуждение нейрогипофиза. А. А. Белоус [30] установила, что возбуждение нейрогипофиза может наступить при воздействии различными ядами на химиорецепторы сосудистых рефлексогенных зон.

Секреторная функция нейрогипофиза находится под непосредственным влиянием коры головного мозга [39, 24].

На основании имеющихся литературных данных можно предположить, что если испытуемое вещество вызывает выраженный антидиуретический эффект, то оно, по-видимому, оказывает возбуждающее влияние на секреторную функцию гипофиза либо путем воздействия на соответствующие экстеро- и интерорецепторы, либо оказывая влияние на кору головного мозга, либо, наконец, действуя непосредственно на нейрогипофиз и ассоциированные с ним отделы стволовой части головного мозга.

Для изучения механизма антидиуретического действия нижеперечисленных веществ мы перешли к опытам на крысах, так как их выживаемость после удаления гипофиза более вероятна, нежели выживаемость других животных.

Контрольной серией служили опыты на крысах с водной нагрузкой без ядов. Водную нагрузку крысам создавали путем введения воды в желудок зондом через рот в количестве 5% к их весу.

Результаты этих опытов показали, что после водной нагрузки за один час выделилось с мочой 47—67%, за четыре часа 82—103% всего количества введенной воды. Все исследования производили с промежутками в 4—6 дней, так как было отмечено, что при более частой водной нагрузке выделение мочи значительно уменьшается.

Всего было поставлено 29 опытов на 90 крысах.

Исследование веществ проводили при таких же условиях, какие были созданы в контроле. Крысам вводили в желудок воду и вслед за этим подкожно вводили раствор исследуемого вещества.

Гексоний применяли в дозах 1—10 мг/кг на 54 животных.

Результаты опытов показали, что гексоний при подкожном введении во всех исследуемых нами дозах вызывал некоторое



торможение диуреза. Так, например, после применения гексония в дозе 5 мг/кг выделилось с мочой за час в среднем 16,3%, а за 4 часа 62,3% от введенного в желудок количества воды.

Опыты с пентафеном и с дифацилом были поставлены на тех же крысах и в тех же условиях. Пентафен в дозах 1—12 мг/кг вызывал уменьшение диуреза. В опытах с применением препарата в дозе 5 мг/кг выделилось в среднем 51% введенной жидкости (36 крыс).

Дифацил в дозах 3—4 мг/кг вызывал уменьшение диуреза, после применения его в дозах 10—12 мг/кг в некоторых опытах наступала полная анурия.

Для того, чтобы выяснить участие гипофиза в изменении диуреза под влиянием исследуемых холинолитиков, была поставлена серия опытов на гипофизэктомированных крысах. Операция удаления гипофиза на крысах проводилась по методике, описанной Е. М. Силаевой [150]. Из 170 прооперированных крыс 104 крысы жили 1—3 дня, 27 крыс — до 10 дней, 12 крыс — до 35 дней, 12 крыс — до 45 дней, 15 крыс — более двух месяцев.

Крысам был установлен постоянный рацион с введением 2%-ного раствора поваренной соли.

Основную серию опытов провели на 15 крысах. Условия опытов были такими же, как и до гипофизэктомии. В исследованиях опыты с применением веществ чередовались с контрольными.

Всего поставлен 31 опыт с водной нагрузкой и сделано 374 наблюдения. Гексоний применяли в тех же дозах, что и на интактных крысах (1—10 мг/кг), в 11 опытах (160 наблюдений).

Эти опыты показали, что гексоний до 5 мг/кг, введенный подкожно, не изменял диуреза, а в дозах 5—6 мг/кг вызывал задержку диуреза на 16—21%.

Наблюдения, проведенные с пентафеном и дифацилом (1—12 мг/кг), показали, что у гипофизэктомированных животных эти вещества в дозах 1—7 мг/кг не уменьшают выделения мочи, по сравнению с контрольными опытами (92—99%). В опытах с применением веществ в больших дозах отмечалась некоторая задержка диуреза, что выразилось в уменьшении выведения жидкости на 29—30%.

### Заключение

На основании данных проведенных нами опытов можно заключить, что исследуемые холинолитики обладают антидиуретическим действием.

Можно думать, что исследованные нами вещества действуют на заднюю долю гипофиза, усиливая отделение антидиуретического гормона, который и вызывает задержку диуреза.



Весьма вероятно, что действие на гипофиз — не единственная причина антидиуретического действия исследуемых нами холинолитиков.

Здесь, очевидно, имеет значение способность данных веществ понижать кровяное давление, что приводит к уменьшению клубочковой фильтрации и задержке диуреза.

Это предположение подтверждается некоторым уменьшением выделения мочи под действием гексония и центральных холинолитиков у гипофизэктомированных крыс.

## ВЛИЯНИЕ ДИФАЦИЛА НА ТИРЕОТРОПНУЮ ФУНКЦИЮ ГИПОФИЗА

Т. Н. Томилина

Изучение влияния дифацила на тиреотропную функцию гипофиза проводилось на белых мышах.

В серии опытов мы использовали простой метод для косвенного определения влияния фармакологических веществ на тиреотропную функцию гипофиза — зобогенный эффект метилтиоурацила. Метод заключается в том, что в хронических опытах животные получают ежедневно в течение 20—25 дней, вместе с кормом, испытуемые вещества и метилтиоурацил. Через 20—25 дней животных убивают и определяют вес щитовидных желез. Контролем служат железы животных, получавших один метилтиоурацил и железы нормальных животных.

Опыты поставлены на белых мышах-самцах. Всего поставлен 21 опыт по 40 мышей в каждом. Дифацил испытан в дозах 1, 10, 50 мг/кг. Доза метилтиоурацила 5 мг на мышь в день. Получены следующие результаты: сам метилтиоурацил вызвал во всех опытах значительное увеличение веса щитовидных желез; дифацил в дозе 1 мг/кг, примененный вместе с метилтиоурацилом, не оказал сколько-нибудь заметного влияния на вес щитовидных желез белых мышей по сравнению с одним метилтиоурацилом. Дифацил в дозе 10 мг/кг и 50 мг/кг, введенный совместно с метилтиоурацилом, вызвал более заметное увеличение веса щитовидных желез, по сравнению с тем, что наблюдалось под влиянием одного метилтиоурацила. Так, при дозе дифацила 10 мг/кг увеличение веса желез (в пределах 4,6—23%) по сравнению с контролем отмечено в 6 опытах из 7. При дозе дифацила 50 мг/кг увеличение желез наблюдалось в 7 опытах из 8 и достигало 4—21%. Результаты этой серии опытов представлены в таблице.

На основании этих данных можно считать, что дифацил повышает тиреотропную функцию гипофиза.

Параллельно с наблюдением за весом щитовидных желез мы изучали гистологическую картину срезов этих желез.



Влияние метилтиоурацила на щитовидные железы сказывалось в характерных структурных изменениях железистой ткани. Под влиянием веществ, усиливающих тиреотропную функцию гипофиза, могут наблюдаться характерные изменения в ткани щитовидной железы, указывающие на состояние раздражения — повышения функции. Совместное применение этих веществ с метилтиоурацилом должно вызывать более резкие изменения в структуре ткани.

#### Влияние дифацила на зобогенный эффект метилтиоурацила у белых мышей

№ опы-тов	Дата	Доза дифа-цила мг/кг	Доза метил-тио-ура-цила мг/мышь	Вес щитовидных желез				Изменение веса щито-видных желез под влиянием дифацила на фоне метилтио-урацила	
				норма	дифа-цил	Дифа-цил + метил-тиоура-цил	метил-тиоура-цил	в мг.	в %
1	7/VIII 1958	1	5	2,11	1,9	7,53	5,68	+ 1,85	+ 32
2	6/X	1	5	1,57	2,03	7,12	6,56	+ 0,56	+ 8
3	7/X	1	5	2,11	1,96	7,28	6,79	+ 0,49	+ 7,2
4	29/VIII	1	5	2,38	2,0	4,9	4,9	Без изм.	
5	4/IX	1	5	1,89	2,25	6,4	6,96	— 0,56	— 8
6	4/IX	1	5	2,42	2,35	5,39	7,09	— 1,7	— 34
7	7/X	1	5	2,1	2,25	5,72	6,0	— 0,28	— 4,5
8	7/VIII	10	5	2,11	1,8	6,0	5,68	+ 0,32	+ 5,6
9	29/VIII	10	5	2,38	2,33	6,08	4,95	+ 1,13	+ 23
10	6/X	10	5	1,57	1,89	6,86	6,56	+ 0,3	+ 4,6
11	7/X	10	5	2,1	2,45	6,67	6,00	+ 0,67	+ 11
12	7/X	10	5	2,11	2,35	7,28	6,79	+ 0,49	+ 7,2
13	4/IX	10	5	1,89	2,36	6,62	6,96	— 0,34	— 4,9
14	16/I 1959	50	5	2,54	3,13	13,64	13,09	+ 0,55	+ 4
15	16/I	50	5	2,4	2,58	7,78	7,21	+ 0,57	+ 7,9
16	16/I	50	5	2,4	2,25	7,95	7,21	+ 0,74	+ 10
17	4/II	50	5	2,83	2,77	11,94	10,05	+ 1,81	+ 18,7
18	4/III	50	5	2,34	2,72	8,36	7,7	+ 0,66	+ 8,8
19	4/III	50	5	2,34	2,7	8,15	7,7	+ 0,45	+ 6,6
20	12/III	50	5	2,5	2,25	8,25	6,78	+ 1,47	+ 21,6
21	12/III	50	5	2,5	2,25	6,64	6,78	— 0,14	— 2,2

Просмотр гистологических срезов щитовидных желез подопытных животных выявил следующее:

При дозе дифацила 1 мг/кг наблюдалось только незначительное увеличение размеров клеток фолликулярного эпителия; форма фолликулов и размеры их не изменены. Доза дифацила 10 мг/кг вызвала значительные изменения гистологической картины щитовидных желез. Клетки фолликулярного эпителия были увеличены в размерах, кубической или цилиндрической формы,



с отдельными вакуолями в протоплазме клеток; фолликулы несколько уменьшены в размерах.

Дифацил в комбинации с метилтиоурацилом в дозе 1 и 10 мг/кг вызвал более значительные изменения в гистологической картине щитовидных желез, чем один метилтиоурацил. Коллоид почти полностью исчез, капиллярная сеть очень расширена, клетки фолликулярного эпителия значительно увеличены в размерах, ядра их изменены, в протоплазме — большое количество вакуолей. Все это указывает на состояние раздражения ткани щитовидной железы вследствие повышения тиреотропной функции гипофиза, т. е. подтверждает вывод, сделанный на основании первой серии опытов.

## УГНЕТАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ НА ПОЛОВЫЕ РЕФЛЕКСЫ

П. П. Денисенко

По литературным данным [273, 274], уровень половой активности зависит от функционального состояния гипоталамических центров. При их угнетении или разрушении у животных снижается половая активность.

При некоторых психических заболеваниях патологическая гиперсексуальность субъектов порождает не только опасную обстановку в быту, но создает значительные трудности в клинических условиях и, особенно, при содержании таких субъектов в домах хроников.

Принимая во внимание вышеизложенное, а также полученные нами данные о выраженном влиянии центральных холинолитиков на подкорковые образования [57—59, 62, 66, 69], мы провели экспериментальное исследование на крысах и кошках для выяснения влияния препаратов этого ряда на половую активность.

На крысах было изучено влияние фармакологических веществ на половые рефлексy у самцов, а на кошках — влияние одного холинолитика — метамизила на половую активность кошек во время течки.

Опыты на крысах ставили через 48 часов после введения самкам эстрадиола в дозе 25 ед/г. Сравнивались величины латентных периодов перед популяциями, а также число и продолжительность последних, совершаемых в течение часа при совместном пребывании разнополых крыс в одной клетке. Центральные холинолитики и другие вещества вводились самцам за 10—30 минут перед опытом,



Нами были испытаны пять препаратов из группы центральных холинолитиков (метамизил, амизил, пентафен, спазмолитин, метилдифацил и апрофен), а также антихолинэстеразное средство нивалин и препарат адреномиметического действия — фенамин. Каждое вещество было испытано на 10 животных. Средние величины (из 10 наблюдений в каждом случае) основных опытов приведены в таблице.

Влияние различных фармакологических агентов на половую активность крыс-самцов

Препарат	Доза, мг/кг	Число эякуляций за 1 час	Продолжительность рефрактерных периодов в минутах		
			1-й	2-й	3-й
Контроль . . . . .		3,1	7,58	11,1	15,7
Метамизил (метилдиазил) . . . . .	5,0	0,3	18,3	—	—
Контроль . . . . .		3,03	6,92	7,65	10,59
Пентафен . . . . .	40,0	1,4	23,1	17,6	19,1
Контроль . . . . .		2,9	7,9	10,3	17,9
Апрофен . . . . .	25,0	0,9	20,4	24,7	—
Контроль . . . . .		3,3	6,25	8,63	11,5
Фенамин . . . . .	2,0	5,1	6,28	7,27	9,67
Контроль . . . . .		3,2	6,3	9,5	12,5
Нивалин . . . . .	2,0	4,9	5,8	7,75	10,3
Контроль . . . . .	2,0	3,1	7,83	12,4	16,8
Фенамин + метамизил . . . . .	5,0	1,9	21,6	17,5	18,2

Из данных таблицы видно, что под влиянием центральных холинолитиков половой рефлекс у крыс резко снижается. Доказательством того, что такое действие веществ обусловливается угнетением вегетативных центров, служат опыты с нивалином, выраженное центральное действие которого доказано [128], а также опыты с фенамином. Сам по себе фенамин оказывал отчетливое стимулирующее действие, а в опытах с предварительным введением метамизила фенамин также оказал возбуждающее влияние и значительно усилил сниженную метамизилом половую активность.

В опытах на 3 кошках 1½—2-годовалого возраста, весом 3—3,5 кг было испытано влияние центрального холинолитика — метамизила на половую активность (половой рефлекс и продолжительность течки). Наблюдения были проведены в марте месяце. Животные были подобраны так, что период предтечки и течки протекал у всех почти одновременно.

О наступлении периода предтечки свидетельствовали резкие характерные изменения в поведении животных (все кошки были не бродячие, а домашние, повадки их были хорошо изучены и потому малейшие изменения в их поведении или состоянии



легко улавливались). Возникло и нарастало без видимых причин беспокойство животных, снизился аппетит, стали отмечаться попытки убежать из квартиры, обострилась реакция на звуковые раздражения, в особенности на ночные звуки (голоса кошек во дворе), отмечались очень живая реакция на присутствие животных другого пола, кувырканье и лежание на спине, мяуканье (хотя до этого кошки почти не подавали голоса). Все это свидетельствовало о том, что наступил период предтечки.

Одно животное было оставлено в качестве контроля. Через 5 дней от момента проявления первых признаков беспокойства последнее достигло максимума: животное полностью отказалось от пищи, почти беспрестанно мяукало, каталось по полу, металось по комнате, в ответ на доносившиеся со двора голоса кошек призывно кричало, принимало позу «готовности». Наступил период течки. При виде кота кошка начинала нежно мурлыкать, пыталась залезть в клетку, где находился кот. Когда клетку уносили, кошка впадала в неистовство: царапала двери, пыталась выскочить в окно и т. п. Она почти не спала и не ела. За 11 дней ее вес уменьшился на 800 г. Из-за непрекращавшегося беспокойства и большого исхудания кошку выпустили из комнаты на улицу. Через двое суток кошка возвратилась в квартиру, с жадностью набросилась на пищу, поела и уснула. В последующие дни были отмечены только повышенные сонливость и аппетит животного.

Второй кошке на третий день от начала проявления беспокойства и других признаков предтечки начали вводить подкожно метамизил по 1 мг/кг 2 раза в день. После каждой инъекции препарата поведение животного резко менялось: наступало успокоение, кошка иногда засыпала, принимала пищу, слабо или вовсе не реагировала на доносившиеся со двора звуки, в том числе на голоса кошек ночью, не каталась по полу, меньше лежала на спине, при виде кота не принимала позу «готовности».

Признаки течки появились только на 12-й день (от начала наблюдения). Однако даже в этот период состояние и поведение второй кошки резко отличалось от того, что было отмечено в контроле. На 14-й день прекратили вводить препарат, так как исчезли все признаки половой возбужденности. В присутствии кота реакция влечения отсутствовала.

У третьего животного течка началась на 6-й день от начала наблюдения. Имели место все признаки последней, а поведение кошки ничем не отличалось от поведения контрольного животного. Метамизил в этот период был применен в дозе 1 мг/кг. Первые признаки перемены в состоянии и поведении животного, успокоение проявились через 30 минут после инъекции препарата. Животное поело, перестало реагировать на звуковые раздражения, не «каталось» по полу, не принимало позу «готовности», а через час уснуло. Такое относительно спокойное со-



стояние продолжалось 12 часов, после чего возбуждение постепенно достигло прежней силы. Реакция кошки на присутствие кота была очень живой. Введение препарата резко снизило эту реакцию и после того, как клетку с котом вынесли, не было ни выраженного беспокойства, ни попыток убежать из комнаты, ни призывных мяуканий. Следует отметить, что третья кошка была «безголосой», так как за 1½ года от нее слышали только несколько раз слабый писк. В период течки до применения препарата кошка часто и сильно «кричала», протяжно мяукала. В ближайшие часы после применения метамизила кошка обычно «молчала». Период выраженного затишья после второй инъекции был более продолжительным, чем в первый раз. После третьей инъекции метамизила животное еще больше успокоилось. В последующем возбуждение в слабо выраженной форме продолжалось еще около суток, после чего поведение кошки стало нормальным: восстановился аппетит, сон, пропал голос, полностью исчезло половое влечение.

Таким образом, мы имели возможность сравнить действие центрального холинолитика метамизила на половую активность животных при разных периодах течки. В одном случае препарат значительно уменьшил выраженность самой течки, уменьшил внешнее проявление ее (в поведении кошки), снизил половой рефлекс. Во втором случае применение препарата на высоте течки резко снизило половое и общее возбуждение, а последующее введение метамизила привело к значительному сокращению продолжительности периода течки и «нормализовало» поведение животного. Половой рефлекс под влиянием препарата резко снизился.

В наблюдениях на третьем животном была выявлена еще одна интересная деталь: у этой кошки был выработан прочный положительный условный рефлекс на словесное раздражение: на слово «веревочка» кошка настораживалась, а на слова «Мурка, играть в веревочку» — бежала в определенный угол, где для нее была припасена веревочка. Эти словесные сигналы были так сильны, что при их произношении кошка, где бы она ни была и что бы ни делала (ела, спала, смотрела в окно и т. п.), она немедленно и чрезвычайно живо реагировала на сигнал. Рефлексы были так прочны, что даже при большом числе новых и сильных раздражителей (много новых лиц в квартире и т. п.) они всегда осуществлялись с большим постоянством.

Оказалось, что в период течки условные рефлексы не проявлялись вовсе или были извращены: на сигнал «Мурка, играть в веревочку» животное не бежало к месту безусловного подкрепления, а принимало позу «готовности».

После применения метамизила, когда половое возбуждение снижалось, речевой сигнал вновь вызывал условнорефлекторную деятельность, которая протекала почти так же живо, как до



течки. После окончания всех «пертурбаций» условные рефлексy полностью восстановились.

Не касаясь физиологической стороны (механизма осуществления) описанного факта подавления условнорефлекторной деятельности под влиянием чрезвычайно сильного безусловного рефлекса (который может найти удовлетворительное объяснение с позиции теории доминанты), нам хотелось обратить внимание на то, что под влиянием центрально действующего нейротропного агента удалось не только снизить безусловный рефлекс, но и «восстановить» условнорефлекторную деятельность. Из этого наблюдения можно сделать два принципиально-важных вывода: 1) нейротропные средства, в частности центральные холинолитики, в силу специфичности деятельности нервной системы влияют наиболее выражено и в первую очередь на те процессы, которые в данный момент являются доминирующими; 2) нарушения высшей нервной деятельности и некоторые психические расстройства, обусловленные дисфункциями вегетативной нервной и эндокринной систем, могут быть устранены или уменьшены с помощью веществ, изменяющих интенсивность рефлекторных влияний в данной области (сфере).

Оценивая данные опытов на животных, можно заключить, что центральные холинолитики способны оказывать выраженное угнетающее влияние на половую активность, в частности на половые рефлексy. Обуславливается ли такое действие холинолитиков только их влиянием на передачу нервных импульсов (блокада холинергических центральных синапсов) или же определенными изменениями в эндокринной системе, окончательно сказать нельзя. Однако уже сейчас можно заключить, что это свойство центральных холинолитиков может быть использовано с лечебной целью в различных случаях, и в первую очередь в психиатрии для купирования полового перевозбуждения у некоторых больных.

На основании полученных нами данных метамизил, как наиболее сильно действующий препарат, был рекомендован для применения в психиатрических клиниках в качестве ингибитора при гиперсексуальности у некоторых больных. Наблюдения Л. Б. Гаккель и сотрудников [45] показали высокую терапевтическую эффективность данного препарата в подобных случаях.



ЧАСТЬ ВТОРАЯ  
**АНТИФЕИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ  
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ**

---

**АНТИФЕИНЫ КАК НОВАЯ ГРУППА ЦЕНТРАЛЬНЫХ  
НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ**

(Введение)

*С. В. Аничков, Ю. С. Бородкин*

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. отделом — действ. член АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

Известно, что подражая химическому строению метаболитов можно получить новые соединения с аналогичным или противоположным действием.

Создание веществ, избирательно действующих на различные разделы центральной нервной системы, затрудняется тем, что в настоящее время биохимия обладает еще недостаточными сведениями о строении метаболитов, принимающих участие в биохимических процессах, специфических для ткани мозга. Поэтому в поисках таких соединений применяются иные, косвенные пути. Одним из таких косвенных путей является подражание химическому строению растительных алкалоидов, фармакологическая активность которых очевидно зависит от их близости к точно еще не установленным метаболитам. Одним из таких растительных алкалоидов является кофеин, который обладает избирательным действием на центральную нервную систему. Это действие, по мнению ряда фармакологов [97, 13], зависит от структурного родства его с продуктами обмена животного организма — производными пурина. Это объяснение весьма вероятно, хотя нам неизвестна точная структура тех метаболитов, которые имитирует кофеин при своем фармакологическом действии. Подражая строению кофеина и несколько видоизменяя его структуру, можно было надеяться получить вещества, не только имитирующие действие тех же метаболитов, но и вещества, вступающие в конкурентные отношения с ними.

Исходя из вышеизложенного предположения, были синтезированы алкилпроизводные диаминов имидазол-дикарбоновых кислот. Структура этих соединений отличается от строения мо-

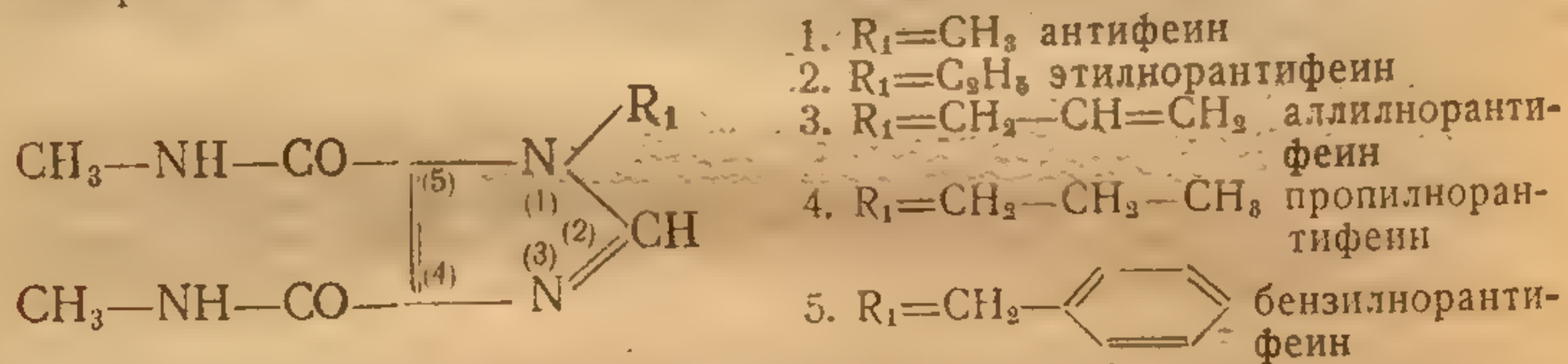


лекулы ксантина разомкнутостью пиримидинового кольца и перестановкой атомов азота и углерода между собой.

Триметилпроизводное этого соединения — триметилдиамид имидазолдикарбоновой кислоты — можно рассматривать как кофеин с разорванным пиримидиновым кольцом с одновременной перестановкой атома азота и углерода. Это соединение названо нами антифеином.

Как показало предварительное обследование [31—37, 14], антифеин обладает высокой биологической активностью.

В поисках более активных соединений среди производных диамидов имидазолдикарбоновых кислот синтезирована и частично фармакологически обследована большая группа препаратов данного ряда. Было установлено [37, 38], что при замене метильной группы при азоте в первом положении молекулы антифеина на более тяжелые алкильные радикалы, активность последнего возрастает в несколько раз. Таким путем были синтезированы этил-, аллил-, пропил- и бензилнорантифеин.



Алкилированные производные более токсичны, чем сам антифеин. Если  $\text{LD}_{50}$  антифеина при внутрибрюшинном введении (опыты на белых мышах) равно 372 мг/кг, то  $\text{LD}_{50}$  этилнорантифеина составляет 224 мг/кг, аллилнорантифеина — 280 мг/кг, пропилнорантифеина — 250 мг/кг и бензилнорантифеина — 240 мг/кг.

В отличие от кофеина антифеин и его алкилированные производные оказывают разнообразное действие на внешнее поведение разных видов животных. Если у белых мышей, крыс, морских свинок и кроликов они вызывают своеобразное успокаивающее действие, то у собак проявляют резкий возбуждающий эффект. Такое разнообразие действия сохраняется у антифеина при влиянии его на условнорефлекторную деятельность разных видов животных. Так, у белых мышей и крыс он подавляет, соответственно, двигательные-оборонительные и двигательные-пищевые условные рефлексы, в то время, как в опытах на собаках со слюнными и ситуационными условными рефлексами (см. здесь В. Д. Волкова и Н. Н. Кудрявцева) антифеин повышает возбудимость высших отделов головного мозга.

Характерной чертой данной группы соединений является чрезвычайно мозаичное влияние их на различные образования центральной нервной системы.



Так, антифеин и его алкилированные производные возбуждают центры кишечного сокоотделения и дыхания, стимулируют восходящую часть ретикулярной формации и гипофизо-надпочечниковую систему, усиливают биопотенциалы, отводимые с подбугровой области, гипоталамуса и зрительных бугров. Одновременно они подавляют центры, регулирующие голодные, периодические сокращения желудка; потенцируют действие снотворных, наркотических и анальгезирующих средств; подавляют и предупреждают барбитуратный гиперкинез; усиливают центрально-расслабляющий и седативный эффект аминазина.

Седативное действие антифеинов коренным образом отличается от действия снотворных, наркотических средств и центральных холинолитиков в отношении электрической активности как коры, так и подкорковых образований головного мозга. Они не усиливают, а подавляют биопотенциалы с одновременным повышением быстро протекающей активности.

Предварительное клиническое испытание антифеинов указывает на возможность успешного применения их, с одной стороны, как успокаивающих, с другой, как антидепрессивных средств и в качестве дыхательных аналептиков.

Таким образом, путем подражания химическому строению кофеина, была создана новая группа центральных нейротропных средств с очень разнообразным действием в области центральной нервной системы.

## СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ И ДЕЙСТВИЕМ В РЯДУ МОНОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ КОФЕИНА И ТЕОФИЛЛИНА

*С. В. Аничков, Н. В. Хромов-Борисов, Ю. С. Бородкин и  
Н. Б. Виноградова*

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. отд. — действ. чл. АМН СССР проф. С. В. Аничков)

В течение нескольких последних десятилетий было синтезировано большое число соединений, которые можно рассматривать как бициклические и моноциклические аналоги ксантиновых производных.

Необходимо отметить, что среди бициклических аналогов ксантинов не были найдены вещества с более сильным или антагонистическим действием, а некоторые из них по фармакологической активности были значительно слабее исходных алкалоидов.

В то время, как бициклических аналогов кофеина известно много, моноциклические или «разомкнутые» его аналоги весьма немногочисленны и до сих пор фармакологически почти не об-



следованы. Разомкнутые аналоги кофеина могут быть разбиты на две подгруппы: а) аналоги с разомкнутым имидазольным кольцом, б) аналоги с разомкнутым пиримидиновым кольцом.

К первой подгруппе относятся следующие соединения:

1) 1,3-диметил-4,5-бис-метиламиноурацил, синтезированный Бильцом и Гейдрихом [182];

2) 1,3-диметил-4-амино-5-формаминоурацил, синтезированный Траубе [280] и впоследствии Р. Л. Гринбергом [52];

3) окситеофиллин, синтез которого осуществлен Видманом [485];

4) триметилноксиксантин, синтезированный Гагеном [220].

Из этих соединений фармакологически обследовался лишь 1,3-диметил-4-амино-5-формаминоурацил (полупродукт, получаемый при промышленном синтезе теофиллина). По данным Дрезера [205], фармакологическая активность у этого препарата полностью отсутствует. Отсюда можно, по-видимому, сделать вывод, что при нарушении целостности имидазольного кольца ксантиновые производные (в частности, теофиллин) теряют свою физиологическую активность.

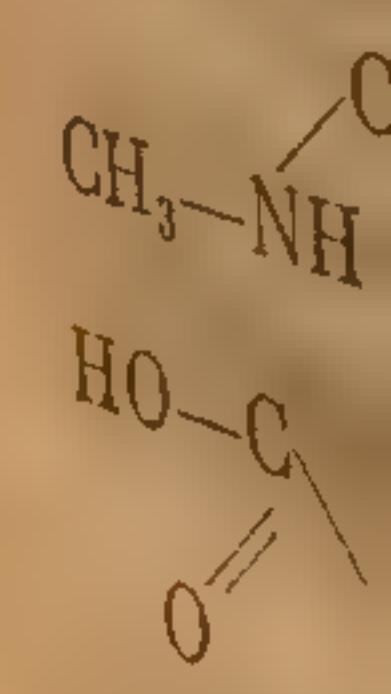
Структурных аналогов кофеина с разомкнутым пиримидиновым кольцом до настоящего времени было известно три: кофеиндинкарбоновая кислота и кофеиндин, синтезированные Бильцом и Ракеттом [183], а также метилкофеиндин [184].

Из этих соединений фармакологически обследовался лишь кофеиндин, который является неполным структурным аналогом кофеина, так как у него отсутствует одна группа СО пиримидинового кольца. По мнению Френкеля [215], у кофеидина значительно ослаблена физиологическая активность по сравнению с кофеином, хотя фармакологического сходства обоих препаратов отрицать нельзя.

Несколько лет назад в поисках новых лекарственных препаратов, избирательно действующих на центральную нервную систему, в химической лаборатории отдела фармакологии ИЭМ АМН СССР был синтезирован диметилдиамид 1-метилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (названный впоследствии антифеином), который является разомкнутым аналогом кофеина второй подгруппы, т. е. с разомкнутым пиримидиновым кольцом. Структурное сходство этого препарата с кофеином заключается в том, что имидазольная часть молекулы полностью сохранена, но пиримидиновое кольцо разомкнуто, причем две группы СО и NCH<sub>3</sub> в этом кольце взаимно переставлены.

Фармакологическое обследование антифеина показало [17, 31—38], что данное соединение биологически высокоактивно, и является антагонистом кофеина как в отношении воздействия на кору головного мозга, так и при непосредственном введении в полосатую мышцу. В области подкорковых образований антифеин, подобно кофеину, оказывает стимулирующий эффект.

Следствие  
феина с  
между себе  
вого соедине  
ной нервн  
Необход  
на видоизм  
лога — раз  
новка атом  
Для этог  
действием  
истинным ан  
не только ра  
становки ато  
ходимо, одн  
новой кисло  
по месту свя  
как аналог  
антифеина  
Как был  
впервые син  
менее, фарм  
галась.



Кофеиндин  
Результ  
лота при  
только в  
трактуру.

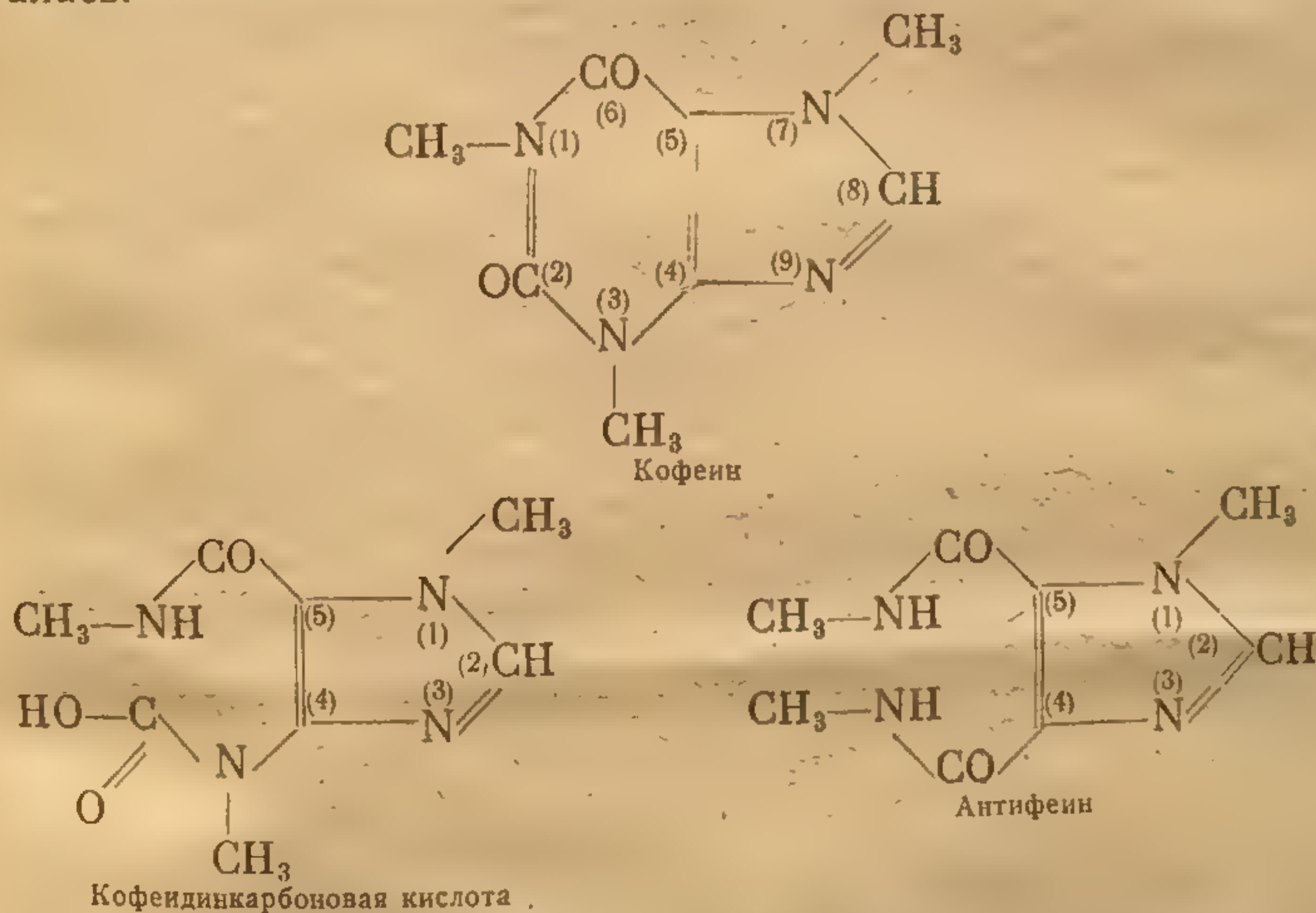


Следовательно, разрыв пиримидинового кольца молекулы кофеина с одновременной перестановкой атомов азота и углерода между собой вместе с их заместителями привел к созданию нового соединения со своеобразным действием в области центральной нервной системы.

Необходимо было выяснить, что оказало решающее значение на видоизменение действия кофеина при синтезе его нового аналога — разрыв пиримидинового кольца или взаимная перестановка атомов азота и углерода в нем.

Для этого мы сопоставили действие кофеина и антифеина с действием кофеиндикарбоновой кислоты, которая является истинным аналогом кофеина, ибо у нее, в отличие от кофеидина, не только разорвано пиримидиновое кольцо без взаимной перестановки атомов, но и сохранена группировка CO. Здесь необходимо, однако, отметить, что при образовании кофеиндикарбоновой кислоты размыкание пиримидинового кольца произведено по месту связи 1—2 с присоединением элементов воды, в то время как аналогичный разрыв пиридазинового кольца при образовании антифеина сопровождается присоединением двух атомов H.

Как было указано выше, кофеиндикарбоновая кислота была впервые синтезирована Бильцом и Ракеттом в 1928 г. Тем не менее, фармакологическому обследованию она ранее не подвергалась.



Результаты опытов показали, что кофеиндикарбоновая кислота при введении в икроножную мышцу лягушки (0,1 мл) только в 10—12%-ном растворе вызвала незначительную контрактуру. Кофеин в аналогичных условиях вызывал четко вы-



раженный эффект (контрактуру) уже в 1%-ном растворе. Антифеин, в противоположность вышеуказанным двум соединениям, не только не вызывает контрактуры, а при предварительном введении его совместно с кофеином предупреждает развитие кофейновой контрактуры.

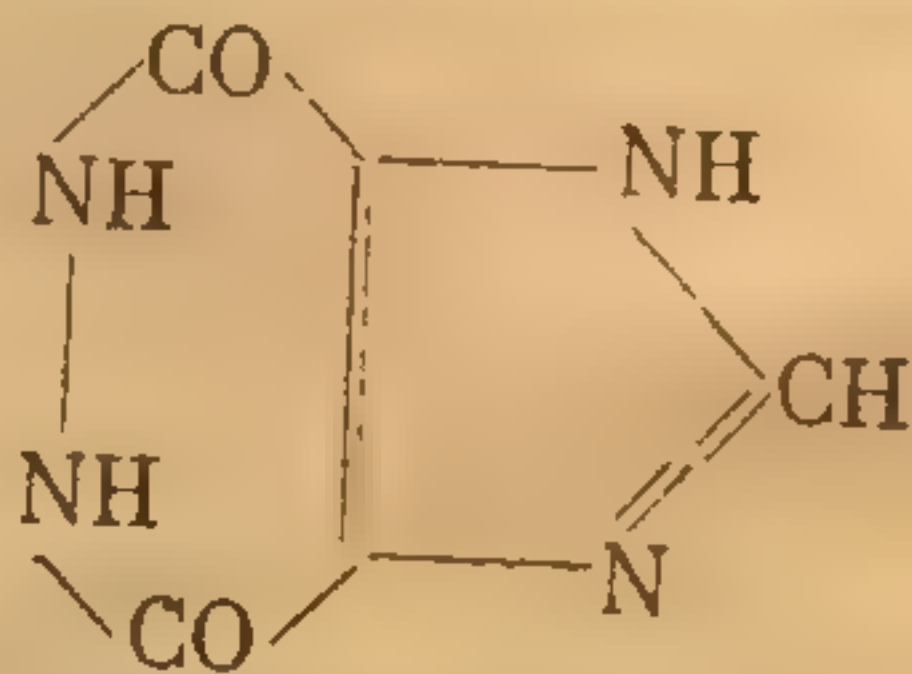
Влияние кофеидинкарбоновой кислоты на кору и подкорковые образования головного мозга изучалось методом двигательных-пищевых условных рефлексов (опыты на белых крысах), электроэнцефалографии (опыты на кроликах), путем изучения взаимодействия ее со снотворными препаратами (барбитал и хлоралгидрат) методом В. В. Савича (каломельная гиперсекреция) и др.

В результате опытов было установлено, что кофеидинкарбоновая кислота усиливает условнорефлекторную деятельность белых крыс, повышает электрическую активность как коры, так и подкорковых образований, является антагонистом снотворных препаратов, усиливает рефлекторное кишечное сокоотделение в ответ на механическое и химическое раздражение.

Следовательно, кофеидинкарбоновая кислота в своем влиянии как на кору, так и на подкорковые образования обладает кофеиноподобным, т. е. стимулирующим, действием. В то же время по своей физиологической активности она значительно уступает кофеину. Так, например, если кофеин уже в дозе 20 мг/кг (из расчета чистого алкалоида при подкожном введении) усиливает условнорефлекторную деятельность белых крыс, то кофеидинкарбоновая кислота аналогичный эффект вызывает только в дозах 80—100 мг/кг.

Таким образом, разрыв пиримидинового кольца молекулы кофеина без взаимной перестановки атомов азота и углерода между собой привел к снижению физиологической активности соединения без изменения характера ее. По-видимому, решающее значение в своеобразном действии антифеина на центральную нервную систему имеет не разрыв пиримидинового кольца молекулы кофеина, а перестановка атомов азота и углерода между собой в разомкнутом пиримидиновом кольце.

Это положение в некоторой степени подтверждается и результатом фармакологического обследования циклического гидразида имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты или 3,6-диоксопиридазиноимидазола.



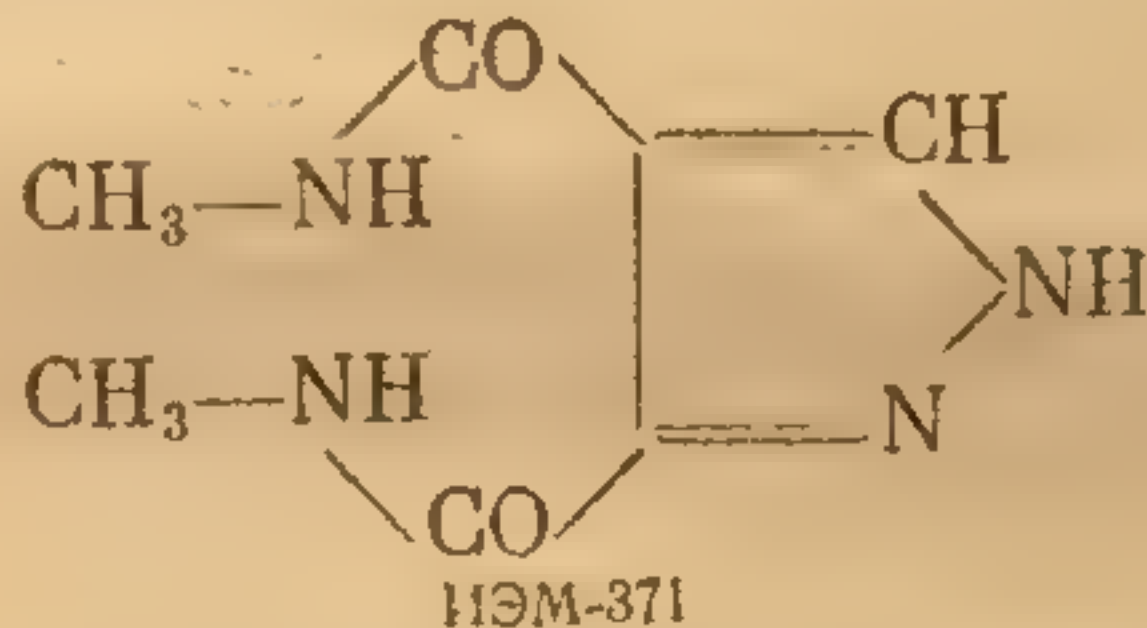
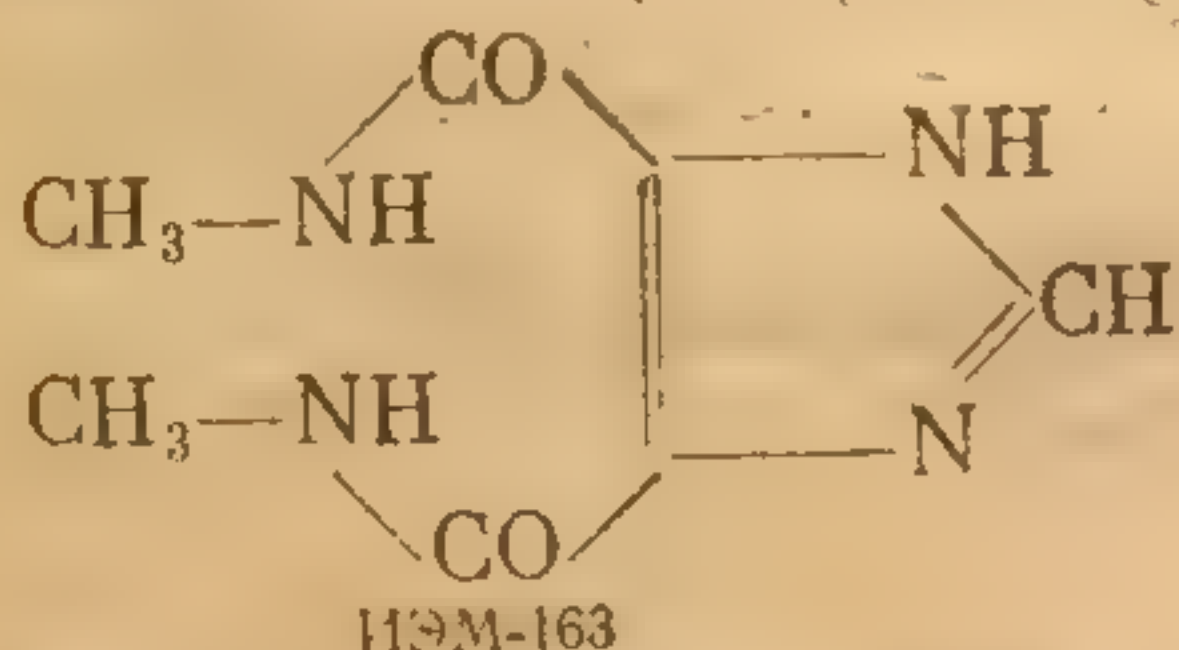
Циклический гидразид имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты



Данное соединение, полученное впервые Джонсом [235] представляет собой изомер ксантина, в пиримидиновом кольце которого одна группа СО и одна группа NH взаимно переставлены. Это соединение, как было установлено в результате проделанных нами опытов, обладает не стимулирующим, присущим ксантиновым производным, действием в отношении центральной нервной системы, а седативным эффектом. Так, данное соединение подавляет ориентировочные рефлексy, нарушает прочно выработанные двигательнo-оборонительные условные рефлексy у белых мышeй, потенцирует снотворный эффект хлоралгидрата и барбамила.

Следовательно, перестановка атомов азота и углерода как в разомкнутом, так и в целом пиримидиновом кольце у ксантиновых производных, по-видимому, приводит к изменению характера фармакологического действия этих соединений.

Исходя из вышeнзложенного, было признано целесообразным начать синтез пиразоловых аналогов антифеина и ранее обследованного нами разомкнутого теофиллина (ИЭМ-163). Так, в течение 1960 г. был синтезирован пиразоловый аналог препарата ИЭМ-163.



Из представленных формул видно, что левая часть молекулы препарата ИЭМ-163 была оставлена без изменений, а перестановка атомов азота и углерода между собой произведена в имидазольном кольце данного соединения, т. е. имидазольное кольцо было заменено пиразольным.

Препарат ИЭМ-163, таким образом, является разомкнутым аналогом теофиллина и отличается от последнего тем, что в его разомкнутом пиримидиновом кольце одна группа СО и одна группа NCH<sub>3</sub> взаимно переставлены. Как было установлено в наших предыдущих работах [17, 31, 33, 34], этот препарат обладает двухфазностью действия в отношении центральной нервной системы: в малых дозах он вызывает стимулирующий эффект, причем более сильный, чем теофиллин, а в больших — ярко выраженный седативный эффект.

При замене имидазольного кольца пиразольным (препарат ИЭМ-371) физиологическая активность соединения становится меньше активности ИЭМ-163. Так, токсичность ИЭМ-371 (ЛД<sub>50</sub>) равняется 3000 мг/кг. Это соединение во всех испытанных нами дозах обладает седативным эффектом, т. е. у него отсутствует двухфазность действия.



Таким образом, и в данном случае перестановка атомов азота и углерода, но уже внутри имидазольного кольца, привела к созданию вещества с иным характером действия.

### Выводы

1. Перестановка атомов азота и углерода между собой как в замкнутом, так и в разомкнутом пиримидиновом кольце ксантиновых производных приводит к изменению характера действия этих соединений.

2. При перестановке атомов азота и углерода внутри целого имидазольного кольца также имеет место изменение характера действия соединений.

3. Одно размыкание пиримидинового кольца, без перестановки атомов и группировок в нем, не приводит к изменению характера действия соединений.

### Глава I

## ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИФЕИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

### ВЛИЯНИЕ АНТИФЕИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ БЕЛЫХ МЫШЕЙ И КРЫС

Ю. С. Бородкин

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. отд. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

В первой серии опытов изучалось влияние антифеина и его алкилированных производных на ориентировочный рефлекс у белых мышей. Каждая мышь помещалась в сетчатую камеру, соединенную с писчиком, который графически регистрировал движения подопытного животного. Подопытное животное помещалось в данную камеру, т. е. в совершенно новую для него обстановку только один раз на 30 минут, так как именно в этот период времени наблюдается наиболее четко выраженная ориентировочная реакция.

Контрольным животным за 5—10 минут до начала опыта вводился внутрибрюшинно физиологический раствор, опытным животным — испытываемые соединения в дозах 5—10—20 мг/кг.

В результате сделанных опытов установлено, что этилаллил-, пропил- и бензилнорантифеин уже в дозе 5 мг/кг вызывают резкое подавление ориентировочной реакции у белых мышей (рисунок).

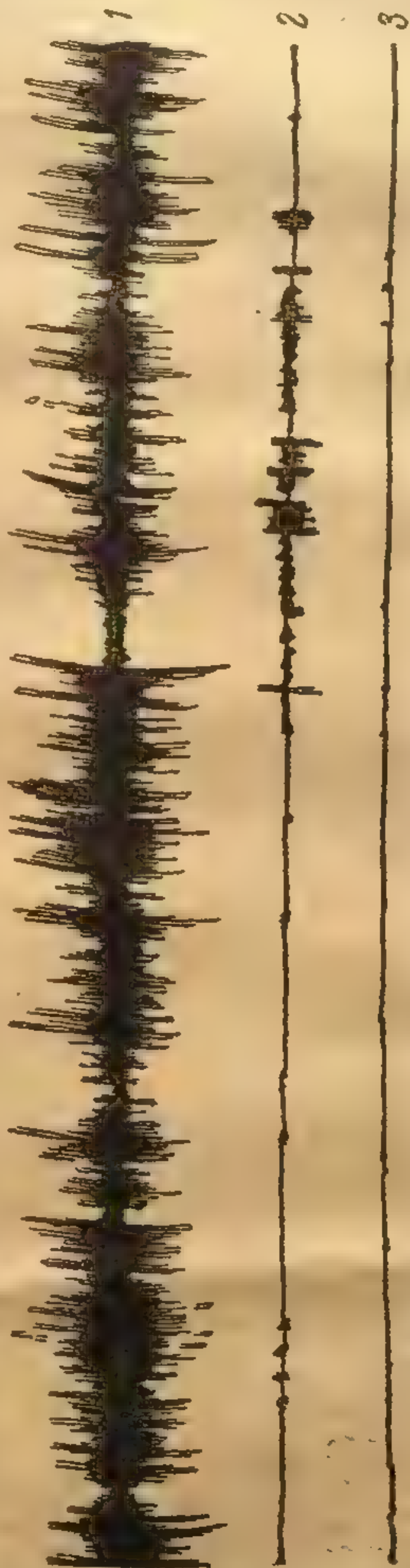


Антифеин аналогичное действие оказывал только начиная с дозы 20 мг/кг и выше.

Влияние антифеина, этил-, аллил-, пропил- и бензилнорантифеина на условнорефлекторную деятельность белых крыс изучалось с применением двигательной методики для мелких лабораторных животных, разработанной Л. И. Котляревским [95].

Наблюдения проводили на 20 белых крысах самцах весом 300—350 г. Условные рефлексы вырабатывались на следующие раздражители: свет (Св) электрической лампочки, электрометром (М+) — 120 ударов в минуту. В каждом опыте производилось 9 сочетаний условных раздражителей с безусловным: электрометром включался 6 раз, свет — 3 раза. У 10 животных был выработан и тормозной условный рефлекс на электрометром (М—) — 30 ударов в минуту, который включался также 6 раз. Время действия условного раздражителя — 15 секунд. Интервалы между раздражителями брались от 2 до 4 минут. Исследуемые вещества вводились подкожно и были испытаны в дозах 2—5—10—20 и 30 мг/кг. Изменения в условнорефлекторной деятельности крыс определялось через 15 минут и через несколько часов после введения веществ. Испытуемые препараты вводились перед началом опыта после трех контрольных дней. Сравнение производилось с последним из трех контрольных дней, так как средние данные за три дня незначительно отличались от показателей последнего контрольного дня.

В результате наших наблюдений было установлено, что в зависимости от применяемых доз все испытываемые нами соединения или значительно снижали



Влияние пропилнорантифеина на ориентировочную реакцию белых мышей.

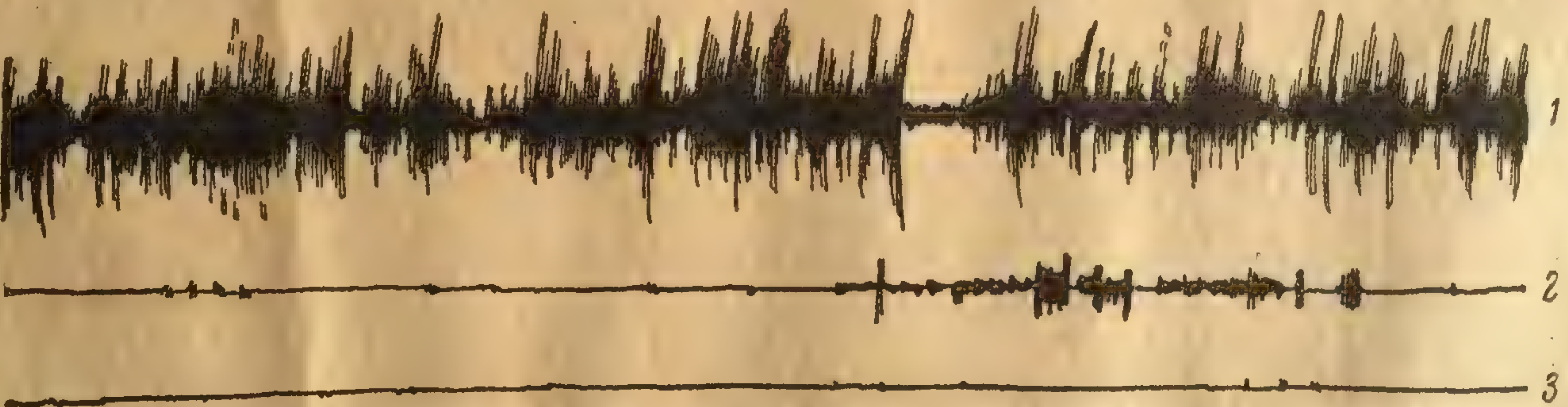
Сверху вниз: 1 — контроль; 2 — после введения пропилнорантифеина 5 мг/кг и 3 — после введения пропилнорантифеина 10 мг/кг.



Антифеин аналогичное действие оказывал только начиная с дозы 20 мг/кг и выше.

Влияние антифеина, этил-, аллил-, пропил-и бензилнорантифеина на условнорефлекторную деятельность белых крыс изучалось с применением методики для мелких лабораторных животных, разработанной Л. И. Котляревским [195]. Наблюдения проводили на 20 белых крысах самцах весом 300—350 г. Условные рефлексы вырабатывались на следующие раздражители: свет (Св) электрической лампочки, электрометром (М+) — 120 ударов в минуту. В каждом опыте производилось 9 сочетаний условных раздражителей с безусловным: электрометром включался 6 раз, свет — 3 раза. У 10 животных был выработан и тормозной условный рефлекс на электрометром (М—) — 30 ударов в минуту, который включался также 6 раз. Время действия условного раздражителя — 15 секунд. Интервалы между раздражителями брались от 2 до 4 минут. Исследуемые вещества вводились подкожно и были испытаны в дозах 2—5—10—20 и 30 мг/кг. Изменения в условнорефлекторной деятельности крыс определялось через 15 минут и через несколько часов после введения веществ. Испытуемые препараты вводились перед началом опыта после трех контрольных дней. Сравнение производилось с последним из трех контрольных дней, так как средние данные за три дня незначительно отличались от показателей последнего контрольного дня.

В результате наших наблюдений было установлено, что в зависимости от применяемых доз все испытываемые нами соединения или значительно снижали



Влияние пропилнорантифеина на ориентировочную реакцию белых мышей.

Сверху, вниз: 1 — контроль; 2 — после введения пропилнорантифеина 5 мг/кг и 3 — после введения пропилнорантифеина 10 мг/кг.



величину положительных условных рефлексов, или полностью нарушали условнорефлекторную деятельность подопытных животных.

Так этил-, аллил-, пропил-, и бензилнорантифеин уже в дозе 2—5 мг/кг увеличивали латентный период положительного условного рефлекса и время пробежки.

В дозах 10—20 мг/кг данные соединения полностью нарушали условнорефлекторную деятельность подопытных животных, которые становились мало активными. Возбудимость пищевого центра при этом сохранялась.

У животных с выработанной дифференцировкой испытываемые нами соединения во всех дозах нарушали ее. Условнорефлекторная деятельность начинала восстанавливаться через 2—4 часа и полностью возвращалась к норме через 7—9 часов. Необходимо отметить, что значительно быстрее восстанавливалась дифференцировка, чем остальные показатели условнорефлекторной деятельности (таблица).

Влияние этилнорантифеина на условнорефлекторную деятельность белых крыс (крыса 13).

23/X 1959. Норма				24/X 1959. Через 15 минут после введения этилнорантифеина в дозе 10 мг/кг			Через 2 часа после введения этилнорантифеина в дозе 10 мг/кг		
условный раздражитель	кол-во сочетаний	латентный период, сек	время пробежки, сек.	кол-во сочетаний	латентный период, сек.	время пробежки, сек.	кол-во сочетаний	латентный период, сек.	время пробежки, сек.
M+	244	2,5	2,5	250	> 15	—	256	4,5	2,5
M—	73	—	—	79	> 15	—	85	—	—
M+	245	2,0	2,5	251	7	12	257	10	2,5
M—	74	—	—	80	> 15	—	86	—	—
Св	111	4,0	2,5	114	5	5	117	14	8
M+	246	2,0	3,0	252	> 15	—	258	6	8,5
M—	75	—	—	81	> 15	—	87	—	—
M+	247	1,5	2,5	253	> 15	—	259	14	8,5
M—	76	—	—	82	+(10)	+(7,5)	88	—	—
Св	112	4,5	3,5	115	> 15	—	118	13	5,5
M+	248	1,5	3,5	254	> 15	—	260	11	5
M—	77	—	—	83	> 15	—	89	—	—
M+	249	1,5	2,5	255	> 15	—	261	11,5	5
M—	78	—	—	84	> 15	—	90	—	—
Св	113	4,5	3,5	116	> 15	—	119	12	8

Антифеин в сравнении с его производными оказался менее активным. Например, в дозах 5—10 мг/кг он незначительно увеличивал время латентного периода положительного условного рефлекса и время пробежки и только в дозах 20—30 мг/кг в ча-



сти опытов полностью нарушал условнорефлекторную деятельность подопытных животных. В дозе 2 мг/кг он оказался вообще неэффективным.

Влияние производных антифеина на условнорефлекторную деятельность белых мышей изучалось на 32 белых мышах, самцах с прочно выработанными двигательными оборонительными условными рефлексам. Для выработки двигательных оборонительных условных рефлексов применялась методика, описанная Н. Я. Лукомской [105]. Испытываемые соединения вводились подкожно за 15—30 минут до начала опыта в дозах 10—25 мг/кг. Регистрировалось время латентного периода. Сравнение производилось с последним из трех контрольных дней, так как средние данные за три дня незначительно отличались от показателей последнего контрольного дня.

В результате сделанных опытов мы подтвердили данные, полученные нами на белых крысах.

Так, при применении этил-, аллил-, пропил- и бензилнорантифеина в дозах 10—25 мг/кг в большинстве опытов наблюдалось полное нарушение условнорефлекторной деятельности белых мышей. Антифеин аналогичный эффект оказывал только в дозе 50 мг/кг.

Таким образом, испытываемые нами соединения в вышеуказанных дозах подавляют ориентировочную реакцию и двигательно-оборонительные условные рефлекс у белых мышей и нарушают двигательно-пищевые условные рефлекс у белых крыс.

## ВЛИЯНИЕ АНТИФЕИНА НА СЛЮННЫЕ И СИТУАЦИОННЫЕ УСЛОВНЫЕ РЕФЛЕКСЫ СОБАК

*В. Д. Волкова и Н. Н. Кудрявцева*

Физиологический отдел им. И. П. Павлова Института экспериментальной медицины АМН СССР (зав. отд. — проф. П. С. Купалов)

В настоящей работе была поставлена задача изучить влияние различных доз антифеина на высшую нервную деятельность собак с помощью двух разных методик: слюнной и двигательной.

Работа проведена на собаках по павловской методике слюнных пищевых условных рефлексов (в условиях звуконепроницаемой камеры) и по методике ситуационных условных рефлексов, разработанной П. С. Купаловым. Секретция регистрировалась при помощи водно-воздушной системы Ганике — Купалова. Каждое деление шкалы соответствовало 0,01 млн слюны. Безусловным подкреплением служили 20 г мясо-сухарного порошка, разведенного молоком в отношении 1:1.



Опыты на собаках по двигательной методике проводились в большой комнате, пол которой разделен на 70 квадратов; животные свободно передвигались в ней. В разных местах комнаты находились два стола с кормушками и различные условные раздражители. Экспериментатор и пульт управления были полностью изолированы от животного. Экспериментатор воздействовал на животных лишь теми или иными условными и безусловными раздражителями. Регистрация опытов производилась путем подробного описания поведения животного, как при действии условных раздражителей, так и в интервалах между ними, с учетом времени протекания его двигательных реакций. У каждого животного было выработано определенное поведение в экспериментальной комнате: возвращение собаки в определенное место комнаты (на коврик) после очередного пищевого подкрепления, стояние на этом месте, побежка животного на соответствующий стол при включении положительного условного раздражителя. В качестве безусловного раздражителя применялся мясо-сухарный порошок и кусочек мяса (3—5 г).

У всех собак предварительно была выработана определенная система положительных и тормозных условных рефлексов на звуковые и световые условные раздражители. Антифеин применялся за 1—1½ часа до начала опыта на фоне устойчивых условных рефлексов и прочных дифференцировок, однократно, в дозах от 2 мг/кг до 30 мг/кг, с интервалами от 7 дней и больше.

**1. Влияние антифеина на слюнные условные рефлексы у собак Джека и Ромула.** При введении антифеина в дозе 2 мг/кг собаке Ромулу изменения общего поведения животного и величины безусловного слюнного рефлекса не отмечалось, но наблюдалось небольшое уменьшение величины положительных условных слюнных рефлексов. При увеличении дозы антифеина до 3 мг/кг общее поведение животного также мало изменилось, лишь иногда отмечалось небольшое слезотечение и в паузах между условными раздражителями собака не стояла, как обычно, а иногда ложилась на стол. При этой дозе отмечалось резкое нарушение слюнных условных рефлексов (рефлексы стали нестойкими, величина рефлексов понизилась), иногда собака отказывалась от еды. Дифференцировка была нулевой.

Введение антифеина собаке Джеку в большей дозе (4—5 мг/кг), чем Ромулу, не вызвало четких изменений ни общего поведения животного, ни его условнорефлекторной деятельности. Таким образом, при введении даже небольших доз антифеина четко выступил тот факт, что одни и те же дозы антифеина у разных животных могут вызвать разный эффект.

Введение антифеина в больших дозах (30 мг/кг) у обеих собак вызвало общее двигательное беспокойство, тремор конечностей, рвоту, слюно- и слезотечения. Животные скулили, лаяли. У собаки Джека положительные слюнные условные рефлексы не



изменились, но дифференцировка растормозилась; безусловные слюнные рефлексy оставались обычной величины. Собака Ромул при введении ей той же дозы антифеина (30 мг/кг) отказывалась от еды, у нее резко снижались положительные условные рефлексy.

Таблица 1

Изменения условнорефлекторной деятельности собак Джека и Ромула при введении им различных доз антифеина (собака Джек)

Условные раздражители	Величина условных и безусловных слюнных рефлексов (в делениях шкалы) до и после введения антифеина					
	до	4 мг/кг	до	5 мг/кг	до	30 мг/кг
М-120	40—259	45—260	29—285	41—280	37—250	78—270
Тон +	38—265	48—265	41—290	45—265	27—240	58—250
Свет	48—265	51—260	29—285	44—280	45—260	76—255
Тон —	22 —	29 —	25 —	30 —	13 —	46 —
М-120	26—265	65—265	81—285	43—260	43—260	43—260
Тон + свет	53—260	60—265	42—300	70—260	32—265	37—275
	67—270	69—290	63—290	93—260	56—260	57—265
	до	2 мг/кг	до	3 мг/кг	до	30 мг/кг
Бульканье	51—395	37—380	70—385	19 — не ест	67—390	0 — не ест
Тон +	59—380	37—365	47—390	9—395	63—380	5 — » »
Свет	52—385	21—390	28—395	6—390	54—395	6 — » »
Тон —	4 —	0 —	6 —	0 —	11 —	2 —
Бульканье	40—385	52—385	64—365	7 — не ест	55—385	37 — не ест
Тон +	24—375	43—380	40—390	0 — ест через 45 сек.	30—400	31 — » »
Свет	32—370	31—390	37—385	2 — ест через 21 сек.	26—400	19 — » »

Примечание. Знак + соответствует положительному значению раздражителя, а знак — минус — тормозному. Первая цифра в таблице — величина условного слюнного рефлексa, вторая — безусловного.

В табл. 1 представлены изменения условнорефлекторной деятельности собак Джека и Ромула при введении им различных доз антифеина.

Для характеристики влияния антифеина на тормозный процесс, мы проследили влияние этого вещества на напряженность дифференцировочного торможения. Для этой цели им удлиняли дифференцировку до 60 и 90 секунд, при обычной длительности ее 15—20 секунд. Проведенные исследования показали, что антифеин в дозах 3—4 мг/кг не оказывает заметного влияния на напряженность тормозного процесса.



2. Влияние антифеина на ситуационные условные рефлексы у собак Уна, Джека, Смирного и Белого. Однократное введение животным антифеина в дозе 3—5 мг/кг уменьшило латентные периоды условных двигательных рефлексов, увеличило скорость двигательных реакций, а у собаки Смирного, кроме того, наблюдалось растормаживание дифференцировки (табл. 2). В интервалах между действием условных раздражителей у собаки Уны наблюдались побежки на стол к кормушке и игровая деятельность. Все эти факты говорят о повышении корковой возбудимости животных.

При увеличении дозы антифеина до 10—15 мг/кг у собак Джека и Уны наблюдались в основном те же изменения высшей нервной деятельности, что и при введении 3—5 мг/кг, но при этом побежки на стол к кормушке участились, игровая деятельность усилилась, появились отряхивательные движения; а у собак Белого и Смирного, кроме того, часто наблюдалось растормаживание дифференцировок.

Введение больших доз антифеина (20—25 мг/кг) вызвало четкие нарушения двигательной условнорефлекторной деятельности животных: положительные условные рефлексы стали непрочными (вначале на слабые — световые условные раздражители, позднее — на звуковые), дифференцировки часто растормаживались. После окончания еды животные не сразу спрыгивали на пол, как обычно, а иногда по несколько секунд задерживались на столе. В то же время у животных наблюдалось общее двигательное беспокойство: они не стояли на коврике спокойно, а переступали с ноги на ногу, часто ложились на коврик, иногда сходили с него на соседние квадраты, наблюдались межсигнальные побежки на стол к кормушке. Полного отказа от еды у собак Уны, Джека и Белого не наблюдалось, но при введении больших доз антифеина они обычно съедали кусочек мяса и почти не ели мясо-сухарный порошок. И только у собаки Смирного при введении ему 25 мг/кг антифеина мы наблюдали полный отказ от еды. После первого же подкрепления, Смирный пошел к двери, стал скрестить ее, скулить, лаять и совсем не реагировал на действие условных раздражителей. Опыт пришлось прекратить.

При введении животным больших доз антифеина движения их чаще всего были быстрыми, но не всегда точными (Уна, Джек, Белый), реже — вялыми и неуверенными (Смирный). У собаки Уны при введении больших доз антифеина наблюдалась рвота, у собаки Смирного одышка, тремор конечностей, последний наблюдался и у Джека. У всех собак наблюдались в различной степени выраженные слюно- и слезотечение, а также стряхивательные движения.

В интервалах между действиями условных раздражителей поведение животных изменялось в соответствии с изменением

Изменения  
собаки

Условные  
раздражители

Опыт проведения

Звонок . . .

Свет . . .

Звонок . . .

Свет . . .

Метроном . . .

Звонок . . .

Свет . . .

Звонок . . .

Метроном . . .

Свет . . .

Опыт проведения

Звонок . . .

Свет . . .

Звонок . . .

Свет . . .

Метроном . . .

Звонок . . .

Свет . . .

Звонок . . .

Метроном . . .

Свет . . .

1/45



Изменение двигательной условнорефлекторной деятельности  
собаки Смирного при введении ему различных доз антифеина

Условные раздражители	Скрытый период усл. рефл., сек.	Поведение животного при действии условного раздражителя	Поведение животного в интервалах между действием условного раздражителя
--------------------------	--	---	--

Опыт проведен через час после введения 3 мг/кг антифеина (27/VI 1960 г.)

Звонок . . . . .	0,5	Очень быстро подбегает к столу, прыгает на него, ест из кормушки	Иногда не совсем точно становится на коврик, иногда сходит с коврика на соседние квадраты
Свет . . . . .	0,5	То же	Движения стали более быстрыми, чем обычно
Звонок . . . . .	0,5	» »	Время пробежки от кормушки до коврика — 1—2 сек. (в норме — 2—3 сек.)
Свет . . . . .	1	» »	Время еды — 15—20 сек.
Метроном . . . . .	2	Но 2-й сек. бежит к кормушке, смотрит на нее, возвращается на коврик	
Звонок . . . . .	0,5	Быстро бежит на стол к кормушке, ест	
Свет . . . . .	1	То же	
Звонок . . . . .	1	» »	
Метроном . . . . .	—	Продолжает спокойно стоять на коврике	
Свет . . . . .	1	Бежит на стол к кормушке, ест	

Опыт проведен через час после введения 10 мг/кг антифеина (27/X 1960 г.)

Звонок . . . . .	0,5	Очень быстро бежит на стол к кормушке, ест	На коврике стоит не совсем спокойно, часто переступает с ноги на ногу, иногда сходит на соседние квадраты, а затем снова становится на коврик
Свет . . . . .	0,5	То же	2 раза во время опыта подходил к чашке с водой и пил. 1 раз наблюдалась побежка на стол к кормушке
Звонок . . . . .	0,5	» »	Время побежки от кормушки до коврика — 1—2 сек.
Свет . . . . .	0,5	» »	Время еды — 13—17 секунд
Метроном . . . . .	1	Очень быстро бежит на стол к кормушке, ест, смотрит на нее, возвращается на коврик	
Звонок . . . . .	0,5	Очень быстро бежит на стол к кормушке, ест	
Свет . . . . .	1	То же	
Звонок . . . . .	1	» »	
Метроном . . . . .	2	На 2-й сек. подбежал к столу, но добежав до него, снова вернулся к коврику	
Свет . . . . .	1,5	Бежит на стол к кормушке, ест	



Условные раздражители	Скрытый период усл. рефл. сек.	Поведение животного при действии условного раздражителя	Поведение животного в интервалах между действиями условного раздражителя
<i>Опыт проведен через час после введения 25 мг/кг антифеина (10/XI 1961 г.)</i>			
Звонок . . . . .	2,5	Медленно бежит к столу, прыгает на него, очень вяло ест, медленно спрыгивает на пол, идет к двери (15 сек. стоит около двери спокойно, затем скребет ее, скулит, лает, снова стоит спокойно, одышка)	До начала опыта (через 30—45 мин. после введения антифеина) наблюдается сильное слюноотделение, тремор конечностей, одышка Как только был введен в экспериментальную комнату, сразу пошел на коврик и лег на него, затем встал
Свет . . . . .	—	На действие условных раздражителей не реагирует, продолжает стоять у двери, тихо скулит	Время пробежки от кормушки до коврика 5 сек. Время еды 8 сек. (съел только кусочек мяса)
Звонок . . . . .	—		
Свет . . . . .	—		
Метроном . . . .	—		

*Опыт прекращен*

Примечания. 1. Время изолированного действия условного раздражителя равнялось 5 секундам. 2. Интервалы между действием условных раздражителей — 1 минута. 3. Метроном — дифференцировочный условный раздражитель.

двигательной условнорефлекторной деятельности животных. Чем большая доза антифеина вводилась собакам, тем интенсивнее и длительнее были выражены изменения условнорефлекторной деятельности. Полное восстановление высшей нервной деятельности наступало на 2-е (редко 3-и) сутки после введения антифеина.

Все эти факты говорят о том, что антифеин в больших дозах вызывает нарушение не только возбудительного, но и тормозного процесса, антифеин нарушает не только условнорефлекторную деятельность животных, но изменяет протекание и ряда безусловных рефлексов.

В связи с тем, что действие антифеина на собаке Смирном было более резко выражено, чем на других собаках, мы приводим в табл. 2 некоторые протоколы опытов в дни введения ему различных доз антифеина, результаты которых кратко были описаны выше.

Никаких отдаленных последствий при введении собакам антифеина мы не наблюдали.



Оптимально действующие дозы антифеина строго индивидуальны для каждой собаки. В оптимальных дозах антифеин повышает скорость двигательных условных рефлексов, уменьшает скрытые периоды рефлексов и не нарушает дифференцировочное торможение.

На основании исследований, проведенных нами по методике слюнных и ситуационных условных рефлексов на собаках, можно сказать, что изменения условнорефлекторной деятельности животных при введении им различных доз антифеина, зависят от дозы введенного препарата и от индивидуальных особенностей высшей нервной деятельности животных.

Нарушение внутреннего торможения у большинства животных наблюдается только при введении больших доз антифеина.

В настоящее время на основании проведенных нами опытов трудно сказать, где точка приложения антифеина, но изменения условных слюнных и двигательных рефлексов говорят о возможном действии его на корковые клетки, а изменение ряда вегетативных реакций (появление слюно- и слезотечения, одышки, тремора конечностей) свидетельствуют о действии антифеина и на подкорковые структуры.

Необходимо подчеркнуть, что в разные дни у одного и того же животного, одна и та же доза антифеина могла вызвать различный по степени выраженности эффект, что зависит от исходного функционального уровня нервной системы, на фоне которого вводится антифеин.

В то же время одни и те же дозы антифеина у разных животных вызывают различную степень изменения условных рефлексов, что является результатом различной чувствительности высших отделов центральной нервной системы этих животных к антифеину.

Различное действие антифеина можно объяснить, по-видимому, различиями видовой чувствительности животных к этому препарату.

## ВЛИЯНИЕ АНТИФЕИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Ю. С. Бородкин*

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. отд. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

Опыты были выполнены на 25 кроликах с электродами, хронически вживленными в теменную и затылочную зону коры головного мозга, а также в подкорковые образования (в область



зрительных бугров, гипоталамуса и в подбугровую область). Биопотенциалы регистрировались с помощью четырехканальной осциллографической установки с чернильной записью. Всего поставлено 300 опытов. Антифеин и его алкилированные производные были испытаны в дозах 5—10—15 и 20 мг/кг при внутривенном введении.

Нормальная, фоновая электроэнцефалограмма теменной и затылочной областей коры головного мозга характеризовалась средними волнами с ритмом 4—5 колебаний в секунду и боль-

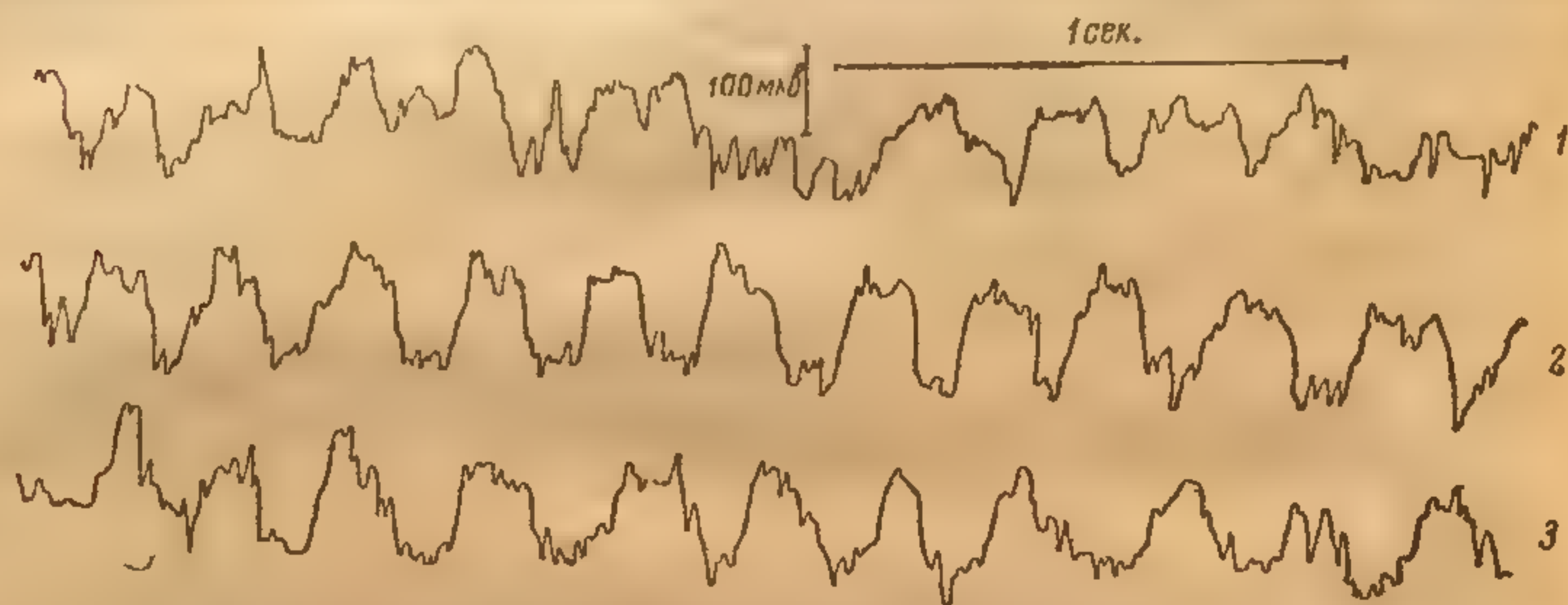


Рис. 1. Влияние этилнорантифеина на электрическую активность теменной области коры головного мозга кролика.

1 — ЭЭГ до введения препарата; 2 и 3 — ЭЭГ спустя 10 и 30 мин. после внутривенного введения этилнорантифеина в дозе 15 мг/кг.

шими медленными волнами с ритмом 2—7 колебаний в секунду, на которые накладывались частые мелкие колебания с ритмом 5—15 колебаний в секунду.

Для биопотенциалов подбугровой области характерно наличие мелких частых колебаний, а для области зрительных бугров и гипоталамуса — волны большого вольтажа с медленным ритмом.

Как показали результаты опытов, введение алкилированных производных антифеина сопровождалось установлением постоянного стабильного ритма с полным исчезновением медленных биопотенциалов как в коре, так и в подкорковых образованиях, которые характерны для действия большинства седативных средств.

В одних случаях эта стабильность ЭЭГ выражалась установлением строго постоянного ритма без заметного увеличения вольтажа колебаний (рис. 1).

В других случаях наблюдалось резкое увеличение ритма и вольтажа всех трех видов волн (рис. 2) и ЭЭГ принимала однообразный, стабильный характер на протяжении продолжительного отрезка времени (от нескольких часов до двух-трех суток).



II, наконец, в третьем случае биопотенциалы как коры, так и подкорковых образований протекали по типу взрывной активности, но не в виде отдельных вспышек, а носили постоянный характер (рис. 3).

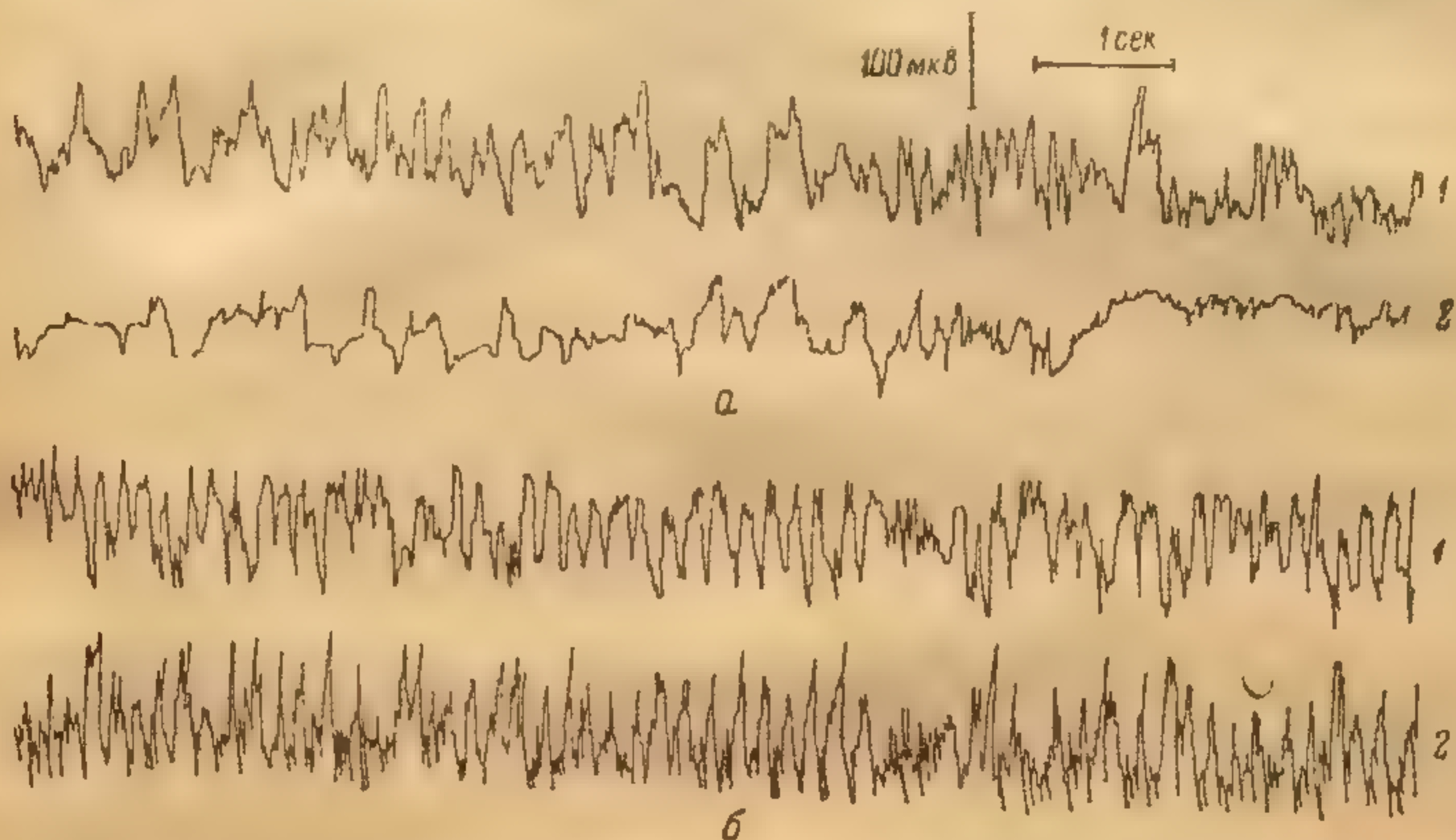


Рис. 2. Влияние пропилнорантифеина на электрическую активность теменной области коры 1 и гипоталамуса 2 головного мозга кролика.

а — ЭЭГ до введения препарата; б — через 15 мин. после внутривенного введения пропилнорантифеина в дозе 10 мг/кг.

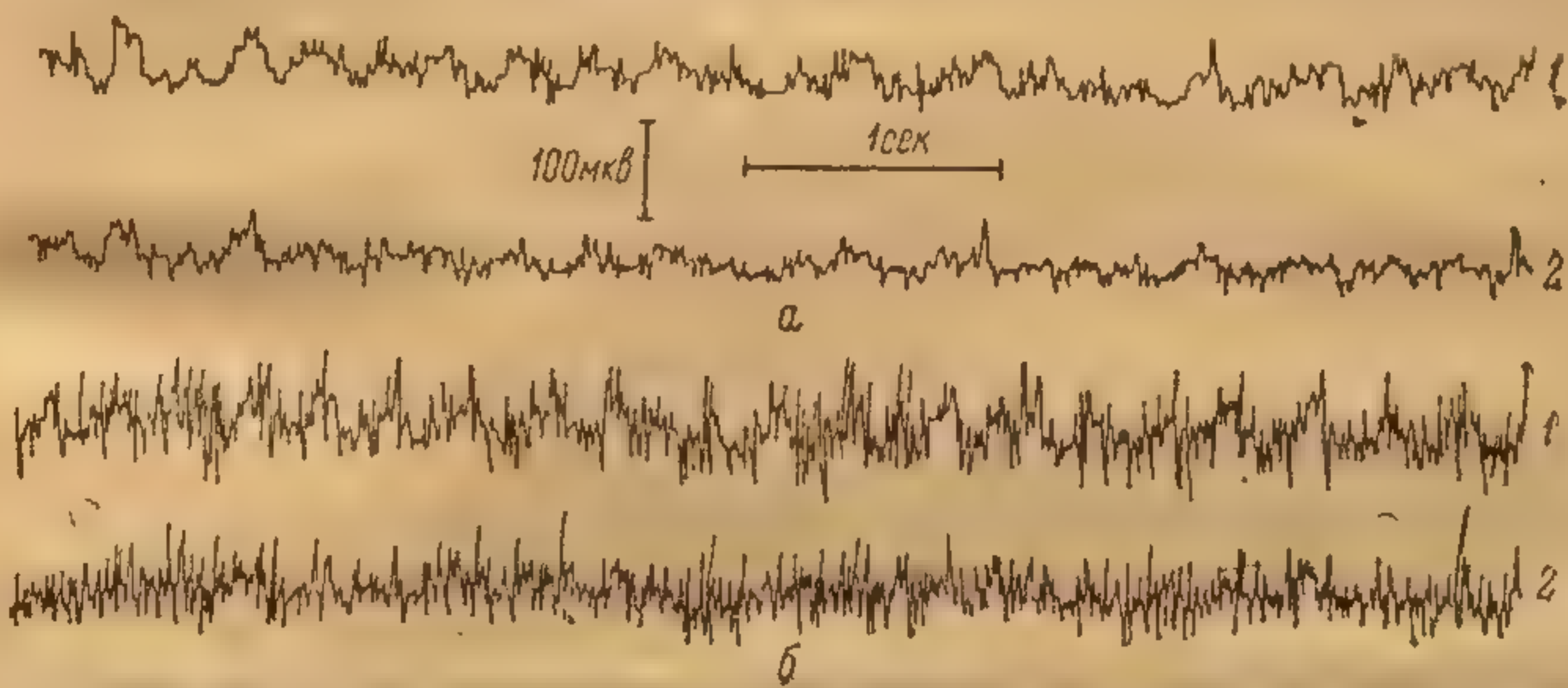


Рис. 3. Влияние этилнорантифеина на электрическую активность теменной области коры 1 и подбугровой области 2 головного мозга кролика.

а — ЭЭГ до введения препарата; б — ЭЭГ через 10 мин. после внутривенного введения этилнорантифеина в дозе 15 мг/кг.

Таким образом, алкилированные производные антифеина способствуют повышению электрической активности как коры, так и подкорковых образований. Кроме того, они вызывают своеобразную напряженность (стабилизацию) в протекании биоэлектрических процессов головного мозга, что особенно хорошо



видно при применении испытываемых нами соединений в комбинации с наркотическими средствами и аминазином.

Например, внутривенное введение аминазина в дозе 8 мг/кг сопровождалось подавлением на ЭЭГ медленных волн «сонного

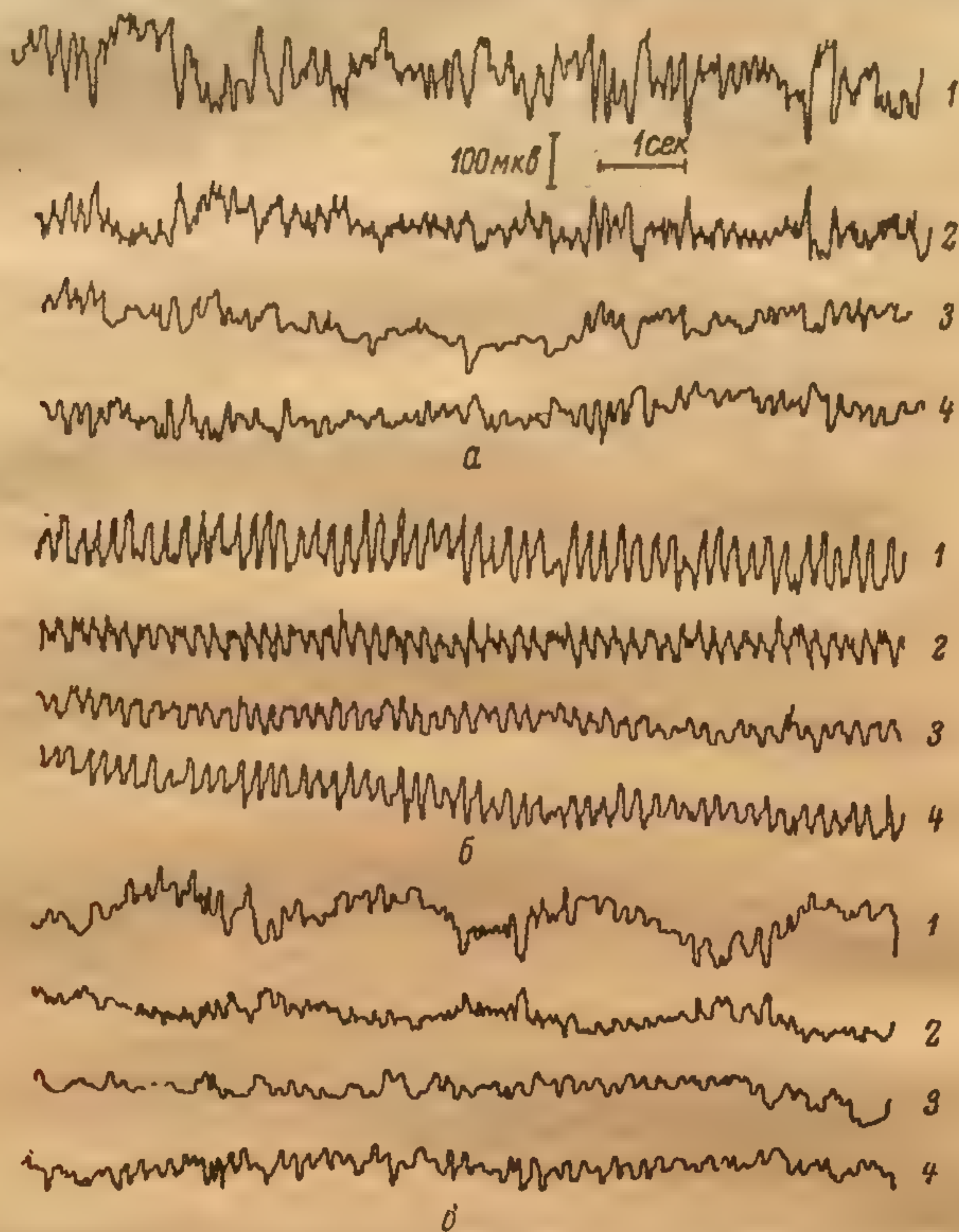


Рис. 4. Влияние аминазина на электрическую активность теменной 1 и затылочной 2 области коры, гипоталамус латер. 3 и гипоталамус дорз. 4 головного мозга кролика на фоне предварительно введенного аллилнорантифеина.

а — ЭЭГ до введения препарата; б — ЭЭГ спустя 30 мин. после внутривенного введения аллилнорантифеина в дозе 10 мг/кг; в — ЭЭГ через 15 мин. после внутривенного введения аминазина в дозе 8 мг/кг.

типа» с одновременным подавлением высокочастотной активности. При применении же аминазина на фоне предварительно введенного одного из производных антифеина (в частности, аллилнорантифеина) (рис. 4) волны «сонного типа» отсутствуют, высокочастотная активность не подавлена и ЭЭГ сохранила постоянный, стабильный характер.



При предварительном введении аминазина испытываемые нами соединения подавляли медленную активность на ЭЭГ, вызванную аминазином.

То же самое получалось и при применении антифеинов в различных комбинациях с наркотическими препаратами.

Если этил-, аллил-, пропил- и бензилнорантифеин вводились на фоне глубокого наркотического состояния, вызванного тиопенталом, барбиталом или хлоралгидратом, то они усиливали тормозное действие последних.

Если же наркотическое состояние было неглубоким, то испытываемые нами соединения подавляли медленную активность на ЭЭГ, причем и в этих случаях внешняя заторможенность животного сохранялась и пребывание его в боковом положении значительно удлинялось.

Таким образом, при введении алкилированных производных антифеина на фоне наркотического состояния электроэнцефалографическая картина последнего резко менялась при неизменности внешнего состояния подопытного животного.

Сам антифеин аналогичные эффекты оказывал только в дозах 20—30 мг/кг, а в дозах 5—10 мг/кг незначительно подавлял медленные компоненты ЭЭГ.

### Выводы

1. Производные антифеина (этил-, аллил-, пропил- и бензилнорантифеин) в дозах 5—10—15—20 мг/кг усиливали электрическую активность как коры головного мозга, так и подкорковых образований.

2. При комбинации с наркотическими средствами и аминазином они подавляли медленную активность, вызванную вышеуказанными препаратами, но не изменяли, а даже усиливали внешнее заторможенное состояние подопытного животного.

### ВЛИЯНИЕ АНТИФЕИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА СИЛУ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ СНОТВОРНЫХ, НАРКОТИЧЕСКИХ, АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИХ СРЕДСТВ И НЕКОТОРЫХ АНАЛЕПТИКОВ

Ю. С. Бородкин

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. отд. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

1. Комбинированное действие антифеина и его алкилированных производных со снотворными и наркотическими средствами. Изучалось комбинированное действие аллил-, пропил- и бензил-



норантифеина с гексеналом, барбамилем, хлоралгидратом и уретаном. Опыты выполнялись на белых мышах, кроликах, а с некоторыми из снотворных препаратов (в частности, с барбамилем) и на собаках. Испытываемые соединения вводились: внутривенно белым мышам, внутривенно кроликам и подкожно собакам.

Опыты на белых мышах. Наблюдения проводились на двух группах белых мышей, в каждой по десять животных. Первая группа контрольная, вторая — опытная. Контрольной группе животных вводились только снотворные и наркотические средства. Опытной группе животных за 5—10 минут до введения снотворных и наркотических средств вводились испытываемые соединения.

Снотворные и наркотические препараты применялись в двух дозах: в подпороговой и в дозе, которая вызывала у подопытных животных состояние сна, о развитии которого мы судили по наступлению бокового положения. Подпороговая доза (не вызывающая бокового положения) равнялась для гексенала 40 мг/кг, для барбамила 60 мг/кг, для уретана 600 мг/кг и для хлоралгидрата 125 мг/кг. Доза, вызывающая боковое положение у подопытных животных, соответственно составляла 60 мг/кг, 80 мг/кг, 1 г/кг, 250 мг/кг.

Опыты были выполнены на 2000 белых мышах.

В первой серии опытов при применении снотворных и наркотических средств в подпороговой дозе было установлено, что все испытываемые нами соединения усиливали действие снотворных и наркотических препаратов, ибо при предварительном введении этил-, аллил-, пропил- и бензилнорантифеина в дозах 10—20 мг/кг подопытные животные принимали боковое положение.

Например, при применении хлоралгидрата в дозе 125 мг/кг на фоне предварительно введенного пропилнорантифеина в дозе 10 мг/кг подопытные животные принимали боковое положение и находились в таком состоянии от 9 до 25 минут. Аналогичные результаты были получены при применении остальным снотворных и наркотических средств.

При применении снотворных и наркотических препаратов в дозах, вызывающих боковое положение, установлено, что антифеин и его производные значительно удлиняют действие выше названных средств.

Например, уретан в дозе 1 г/кг вызывал сон, продолжительностью от 5 до 16 минут. При предварительном же введении этил-, аллил-, пропил- и бензилнорантифеина в дозе 20 мг/кг продолжительность сна уже составляла от 20 до 70 минут (табл. 1).

Антифеин подобное действие оказывал только в дозах 50—80 мг/кг.



В заключение необходимо отметить, что как антифеин, так и его алкилированные аналоги предупреждали барбитуратный гиперкинез у белых мышей.

Таблица 1

Влияние пропилнорантифеина на длительность снотворного эффекта уретана (опыт на белых мышах)

Группа животных	Продолжительность сна (в мин.) для каждого из десяти животных
Контрольная (уретан 1 г/кг) . . .	6, 6, 7, 8, 9, 14, 14, 20, 21, 28
Опытная (пропилнорантифеин 20 мг/кг + уретан 1 г/кг) . . . .	26, 28, 35, 35, 36, 37, 56, 57, 60, 63

Хорошо известно, что в начале наркотизирования при применении почти всех видов наркотиков развивается двигательное возбуждение, выражающееся в оживлении общей локомоции. Однако некоторые наркотики, в особенности барбитураты, кроме возбуждения локомоции вызывают и другую форму двигательного возбуждения, названную «барбитуратовым гиперкинезом».

При введении барбамила или гексенала мышь начинает бегать, чесаться, мыться и т. п. Вскоре эти движения становятся некоординированными, появляется гиперкинез, который заключается в очень быстрых, ритмичных сгибаниях и разгибаниях всех лапок, вращательных движениях хвоста, вздрагивании туловища. Кроме этого наблюдаются движения судорожного характера.

При предварительном введении испытываемых нами соединений вышеописанная картина, которая наблюдается при применении барбитуратов, отсутствует, и мыши принимают боковое положение очень быстро.

Опыты на кроликах. В каждый опыт брали по две группы кроликов (контрольная и опытная) по пять животных в каждой группе. Животным контрольной группы вводились только наркотические и снотворные препараты в дозах: гексенал 20 мг/кг, барбамил 40 мг/кг, уретан 800 мг/кг и хлоралгидрат 100 мг/кг. Животным опытной группы предварительно вводились испытываемые нами соединения в дозах 10—20 мг/кг.

Повторно в опыте животные брались через 7—10 дней. Работа была выполнена на 80 кроликах.

Установлено, что антифеин и его производные, так же как и в опытах на белых мышах, потенцировали действие снотворных и наркотических средств. Отдельные результаты этой серии опытов представлены в табл. 2.



**Опыты на собаках.** Как отмечалось выше, антифеин вызывал повышение двигательной активности у собак. Следовательно, было интересно проследить взаимодействие этих соединений со снотворными препаратами на данном виде животных. В этом случае в качестве снотворного применялся барбамил в дозе 10 мг/кг (подпороговая доза).

Таблица 2

**Влияние пропил- и аллилнорантифеина на длительность снотворного эффекта барбамила и хлоралгидрата (опыт на кроликах)**

Группа животных	Продолжительность сна (в мин.) для каждого из пяти животных
Контрольная (барбамил 40 мг/кг) . . .	60, 75, 78, 80, 93
Опытная (пропилнорантифеин 20 мг/кг + барбамил 40 мг/кг) . . . . .	150, 180, 200, 203, 221
Контроль (хлоралгидрат) 100 мг/кг .	18, 20, 20, 22, 25
Опытная (аллилнорантифеин 10 мг/кг + хлоралгидрат 100 мг/кг) . . . . .	51, 58, 60, 65, 70

Результаты опытов показали, что антифеин, этил-, аллил-, пропил- и бензилнорантифеин при предварительном введении в дозе 5 мг/кг потенцировали действие барбамила. Результаты серии опытов с этилнорантифеином представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Влияние этилнорантифеина на силу снотворного эффекта барбамила (опыты на собаках)**

Собака	Контроль (барбамил 10 мг/кг)	Опыт (этилнорантифеин 5 мг/кг + барбамил 10 мг/кг)
Пальма	Сна нет	Сон 70 минут
Боб	» »	» 90 »
Вильда	» »	» 90 »

Таким образом, и на собаках, как и на других видах животных, антифеин и его производные потенцировали снотворный эффект барбамила.

2. Влияние антифеина и его производных на анальгезирующий эффект морфина и промедола. Хорошо известно, что большинство веществ, обладающих седативным действием, в ка-



кой-то степени оказывает и болеутоляющий эффект или потенцирует действие анальгезирующих препаратов.

В наших опытах определение болевой чувствительности проводилось с использованием термического раздражения. Подопытные животные (белые мыши) помещались на поверхность металлической пластины, нагретой до температуры  $57^{\circ}$ , окруженной барьером высотой 10 см. Показателем являлся промежуток времени, через который подопытные животные начинали выпрыгивать. В каждую группу животных (контрольную и опытную) входило по 10 белых мышей, которые одновременно помещались на нагретую поверхность.

В первой серии опытов изучалось влияние антифеина, этил-, аллил- и пропилнорантифеина на болевую чувствительность белых мышей. Было установлено, что испытываемые нами соединения в дозах 2,5—5—10 мг/кг при внутрибрюшинном введении угнетали болевую чувствительность подопытных животных, но слабее, чем морфин и промедол в соответствующих дозах.

Во второй серии опытов изучалось влияние испытываемых нами препаратов в комбинации с вышеуказанными анальгезирующими средствами.

Было установлено, что этил-, аллил- и пропилнорантифеин потенцируют анальгезирующий эффект морфина и промедола.

**3. Комбинированное применение антифеина и его производных с кофеином, фенамином и коразолом.** Взаимоотношение испытываемых соединений с аналептиками (кофеином, фенамином и коразолом) изучалось методом условных рефлексов на белых крысах (описано выше), путем комбинированного их применения со снотворными и наркотическими средствами, электроэнцефалографическим методом и др.

В результате проделанных опытов установлено, что между антифеином и его аналогами, с одной стороны, и кофеином, с другой, существует односторонний антагонизм. Так, антифеины полностью подавляют стимулирующее действие кофеина в отношении центральной нервной системы, тогда как последний не оказывает влияния на силу и длительность действия испытываемых соединений (табл. 4).

Между антифеином и фенамином существует двухсторонний антагонизм, так как фенамин понижает силу и длительность действия испытываемых нами соединений, которые в свою очередь ослабляют стимулирующий эффект фенамина (см. табл. 4).

Интересные взаимоотношения складываются между антифеинами и коразолом.

Результаты опытов показали, что антифеины потенцируют действие коразола, особенно его судорожную активность. Так в опытах на морских свинках и на белых крысах коразол в дозе 40 мг/кг при внутрибрюшинном введении вызывал различные состояния: от отдельных судорожных движений до судорожного



Таблица 4

**Влияние кофеина, фенамина и их комбинаций с бензилнорантифеином на длительность снотворного эффекта хлоралгидрата (опыт на белых мышах)**

Применяемые соединения	Продолжительность сна (в мин.) для каждого из десяти животных
Хлоралгидрат 250 мг/кг	8, 8, 10, 10, 12, 13, 14, 14, 20, 20
Бензилнорантифеин 10 мг/кг + хлоралгидрат 250 мг/кг	30, 30, 36, 37, 40, 48, 56, 60, 70, 75
Кофеин 60 мг/кг + хлоралгидрат 250 мг/кг	Сна нет
Кофеин 60 мг/кг + бензилнорантифеин 10 мг/кг + хлоралгидрат 250 мг/кг	26, 28, 34, 36, 41, 46, 50, 60, 65, 72
Фенамин 5 мг/кг + хлоралгидрат 250 мг/кг	Сна нет
Фенамин 5 мг/кг + бензилнорантифеин 10 мг/кг + хлоралгидрат 250 мг/кг	10, 10, 12, 15, 17, 20, 23, 28, 30, 31

приступа, продолжительностью 10—15 минут. При комбинированном применении его с испытываемыми нами соединениями, которые вводились в дозе 20 мг/кг, продолжительность судорожного приступа возрастала до 20—25 минут, а в 28—50% случаев наступала смерть (табл. 5). Антифеин аналогичный эффект оказывал только в дозе 40 мг/кг.

Таблица 5

**Влияние аллилнорантифеина на судорожную активность коразола у морских свинок**

№ опыта	Количество движений в течение 30 мин.			
	коразол 40 мг/кг	исход	аллилнорантифеин 20 мг/кг и коразол 40 мг/кг	исход
1	120	Жива	2400	Жива
2	520	»	3157	Пала
3	801	»	3468	»
4	900	»	2304	»
5	167	»	1021	Жива
6	133	»	1672	»

### Выводы

1. Антифеин и его производные потенцируют действие снотворных и наркотических средств как у мелких животных, так и у собак. Они предупреждают барбамитовый гиперкинез.



2. Антифени и его производные потенцируют анальгезирующий эффект морфина и промедола.

3. Антифени и его производные полностью подавляют действие кофенна, несколько ослабляют действие фенамина и потенцируют судорожную активность коразола.

## ВЛИЯНИЕ АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ ДИАМИДОВ ИМИДАЗОЛДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА АДРЕНОКОРТИКОТРОПНУЮ ФУНКЦИЮ ГИПОФИЗА

*В. Е. Рыженков*

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. отд. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

За последние 10—15 лет в экспериментальной и клинической эндокринологии наиболее интенсивно разрабатывается проблема гипофизарно-адреналовой системы. Созданная Селье концепция «реакций напряжения» и успешное применение кортикостероидов и АКТГ при лечении ревматизма и ряда других заболеваний значительно расширили круг исследований, посвященных вопросам регуляции функции гипофиза — коры надпочечников при различных состояниях организма, химии и фармакологии стероидных гормонов надпочечников и др.

В настоящее время выявлена одна из многочисленных функций гипоталамуса — нейросекреторная регуляция ряда тропных функций гипофиза [179, 221, 254, 132, 41]. Зависимость интенсивности секреции АКТГ от секреции промежуточного мозга показана в опытах с разрывом портальных сосудов при перерезке ножки гипофиза [214, 232] и с помощью техники ограничено локальных раздражений или разрушений различных ядер гипоталамуса [209, 252, 276, 246]. Ряд исследователей [219, 266, 272, 271] выделили из гипоталамуса и из крови гипоталамо-гипофизарных портальных сосудов вещество (низкомолекулярный пептид), которое обладает выраженным стимулирующим влиянием на выход АКТГ из гипофиза.

Имеются экспериментальные доказательства регулирующего влияния вышележащих отделов центральной нервной системы (средний мозг, кора больших полушарий) на секрецию АКТГ [246, 41]. В опытах Вейша и др. [282], А. В. Михайловой [119], Лешака и Эндрецци [246] было воспроизведено условнорефлекторное выделение АКТГ.

Экспериментальные доказательства регулирующего влияния центральной нервной системы на секрецию АКТГ расширили возможность фармакологического воздействия на эту функцию гипофиза через нервную систему. Следует отметить, что вопрос



об участии гормонов в реализации эффектов, связанных с воздействием нейротропными фармакологическими веществами, является одним из мало разработанных в фармакологии и нейроэндокринологии. Арсенал же лекарственных средств, оказывающих избирательное действие на центральную нервную систему, все более и более пополняется новыми препаратами. Совершенно очевидно, что для их рационального применения необходимо как можно более всестороннее изучение. Это в первую очередь относится к изучению влияния фармакологических веществ центрального действия на функции гипофиза, поскольку гормоны имеют существенное значение для реализации нервной регуляции. Тесная связь нервной и эндокринной регуляции наглядно выявляется в процессах адаптации и компенсации физиологических функций при изменениях окружающей среды. Ведущее значение в этих процессах имеет нервная система; одним из важнейших звеньев является деятельность гипофизо-надпочечниковой системы.

Целью настоящей работы было изучение влияния некоторых алкилпроизводных диамидов имидазолдикарбоновых кислот (антифеинов) на секрецию АКТГ.

Опыты проведены на белых крысах-самцах (вес 150—200 г), морских свинках-самцах (вес 460—700 г) и разнополых собаках (вес 17—20 кг). О секреции АКТГ судили: у крыс — по изменению концентрации аскорбиновой кислоты в надпочечниках; у морских свинок — по изменению концентрации 17-оксикортикостероидов в крови, полученной из сердца; у собак — по концентрации 17-оксикортикостероидов в крови латеральной подкожной вены голени. Кровь из сердца морских свинок бралась шприцем в гепаринизированную посуду в количестве 3,5 мл, из которой после центрифугирования брали 1,5 мл плазмы, которую и подвергали дальнейшей обработке. У собак кровь бралась в количестве 25 мл, из которой получали 10 мл плазмы; обработке подвергали две параллельные пробы плазмы по 5 мл как до, так и после введения изучаемых веществ. Определение концентрации аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс проводили по методу К. З. Тульчинской [162] путем титрования кислотного экстракта ткани надпочечников 1/5000 N раствором 2,6-дихлорфенолиндофенола (краска Тильманса). Известно, что под влиянием экзо- или эндогенного АКТГ в надпочечниках снижается концентрация аскорбиновой кислоты, что свидетельствует о повышении функции коры надпочечников [265].

Прямое определение концентрации 17-оксикортикостероидов в плазме крови проводили по модифицированному Н. А. Юдаевым и Ю. А. Панковым методу Зильбера и Портера [173], представляющему собой спектрофотометрическое сравнение (при трех длинах волн: 370, 410 и 450 мкм) обработанных фенилгидразином хлороформных экстрактов плазмы крови и стандарта



(с известным количеством гидрокортизона в стандартных пробах).

Удаление гипофиза у крыс и морских свинок проводилось по методу, описанному Е. М. Силаевой [150], А. И. Улович [163], Гуд и др. [217] с небольшой модификацией. Под легким эфирным наркозом животное фиксировалось на досчатой подставке брюшком вверх. На мордочку одевался колпачок с ватой, пропитанной эфиром, для дальнейшего поддержания наркоза.

По средней линии шеи делался разрез кожи от верхнего края грудины до линии, соединяющей углы нижних челюстей. Шейные мышцы разделялись по средней линии. Трахея на нитке приподнималась вверх и отодвигалась в сторону. С одной стороны шейные мышцы перерезали и отодвигали вверх. Таким образом открывался доступ к основанию черепа. Для дальнейших манипуляций пользовались лобным зеркалом. Изогнутым распатором отделяли место прикрепления глубоких позвоночных, а также глоточных мышц к основанию черепа. После этого зубным бором (для крыс № 8—9, для морских свинок весом 300—500 г — № 11) вручную просверливали отверстие в основании черепа в том месте, где поперечная костная полоска, идущая от боковых возвышений слуховой капсулы, перекрещивается с продольным костным гребешком. Изогнутым тонким крючком расслаивали твердую мозговую оболочку<sup>1</sup>. В просверленное отверстие (по его величине) вставляли оплавленную стеклянную канюлю, соединенную с резиновой трубкой. Ртом или вакуумом (бутыль с краном, из которой был откачан воздух) отсасывали гипофиз: он проскальзывал в канюлю в виде 2—4 кусочков. В расширение канюли вкладывали предварительно кусочек ваты, на котором задерживался удаленный гипофиз. Операционную рану засыпали пенициллином, ее кожные края стягивали швами. Вся операция удаления гипофиза занимала 10—15 минут. Если же, в некоторых случаях, время операции увеличивалось (30—50 минут), то, как правило, у таких животных (морских свинок) через 24—30 часов после операции концентрация 17-оксикортикостероидов в крови была повышена, что, очевидно, являлось следствием сильного «напряжения» (хирургическая травма, эфирный наркоз).

В работе приведены результаты опытов на тех животных, у которых был полностью удален гипофиз и операция не сопровождалась обильным кровотечением, повреждением мозга и у которых гипофизэктомия занимала не более 10—15 минут.

Смертность морских свинок после операции была большей, чем у крыс (40%). Животных брали в опыт через 24—30 часов

<sup>1</sup> Если отверстие просверливается не в центре (указанном месте пересечения), а несколько сзади или сбоку, то обычно возникает массивное кровотечение из поврежденных кавернозных синусов.



после удаления гипофиза, так как в более поздние сроки после гипофизэктомии прогрессивно атрофируется кора надпочечников и снижается ее чувствительность к АКТГ [265].

Вначале было изучено влияние антифеина, этилнор-, аллилнор- и пропилнорантифеинов (в дозах 10—20 мг/кг внутрибрюшинно) на концентрацию аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс. В контрольных опытах животным внутрибрюшинно вводили физиологический раствор. Объемы вводимых растворов были равными.

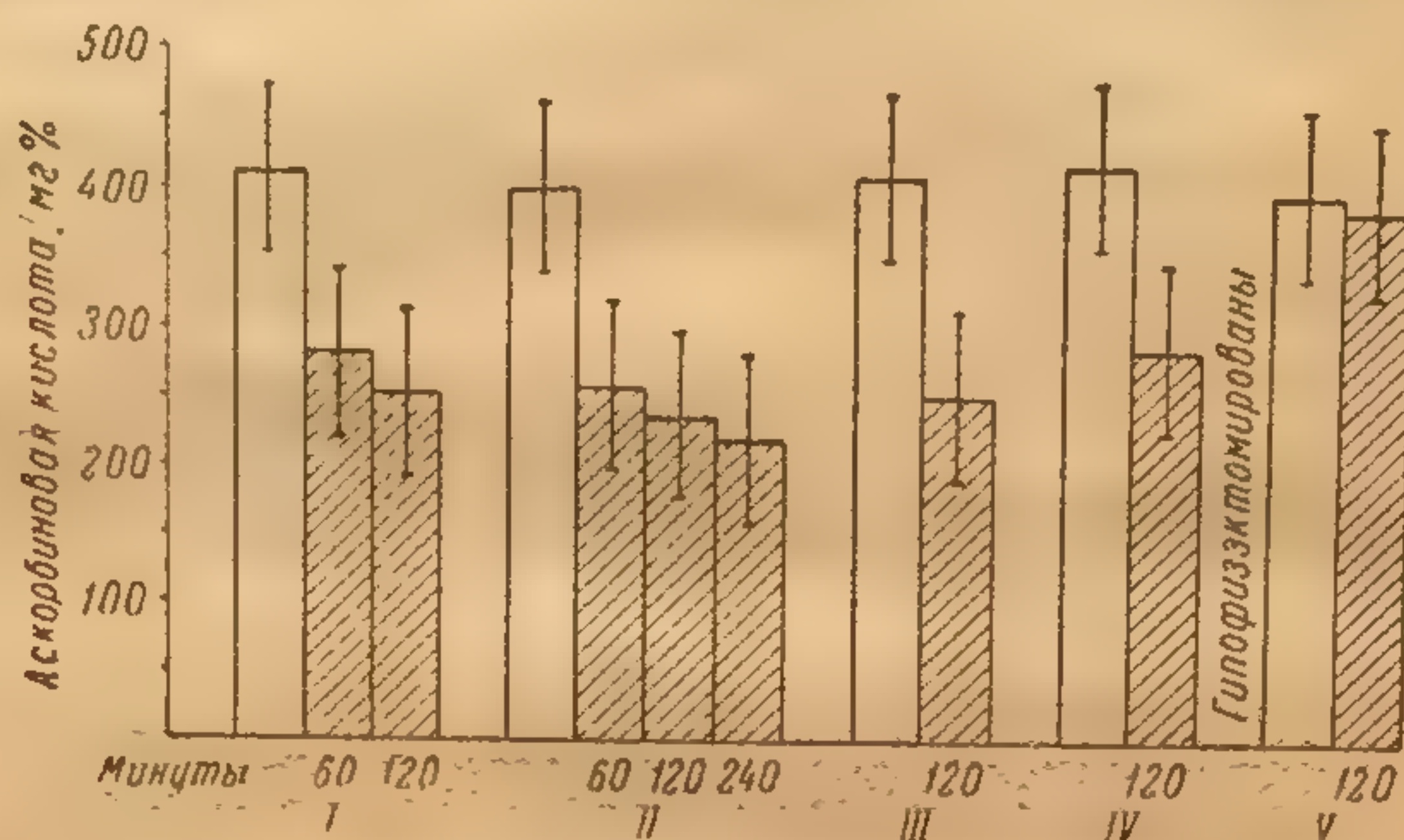


Рис. 1. Влияние антифеинов на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс.

Белые столбики — до введения препарата, заштрихованные — после введения; I — антифеин (среднее 80 крыс); II — этилнорантифеин (среднее 120 крыс); III — аллилнорантифеин (среднее 60 крыс); IV — пропилнорантифеин (среднее 60 крыс); V — этилнорантифеин (среднее 16 крыс).

Поведение животных после введения антифеинов выражалось в небольшом уменьшении двигательной активности. Однако даже на слабое звуковое раздражение они реагировали более оживленно по сравнению с контрольными (настораживались, вздрагивали). У всех животных после введения указанных веществ быстро (на первой минуте) развивалась одышка, которая длилась до 20—30 минут.

Результаты опытов на крысах суммированы, статистически обработаны и представлены на рис. 1. Как видно из рис. 1, через 60—120—240 минут после введения изучаемых веществ в надпочечниках животных отмечается выраженное снижение концентрации аскорбиновой кислоты, что косвенно указывает на повышение функции коры надпочечников под влиянием алкилпроизводных диамидов имидазолкарбоновых кислот.

Прямое определение концентрации 17-оксикортикостероидов было проведено в крови морских свинок, полученной из сердца. Вначале определяли концентрацию названных гормонов в плазме



крови животных, которым вводился физиологический раствор (контрольные опыты). Затем животным внутрибрюшинно вводили антифеин или этилнорантифеин (10—20 мг/кг). Опыты чередовали, т. е. если морской свинке вводили антифеин, то через 4—7 дней она бралась в опыт в качестве контрольной (вводился физиологический раствор) и наоборот. После введения антифеина или этилнорантифеина у животных быстро развивалась одышка, заметного двигательного успокоения не наблюдалось,

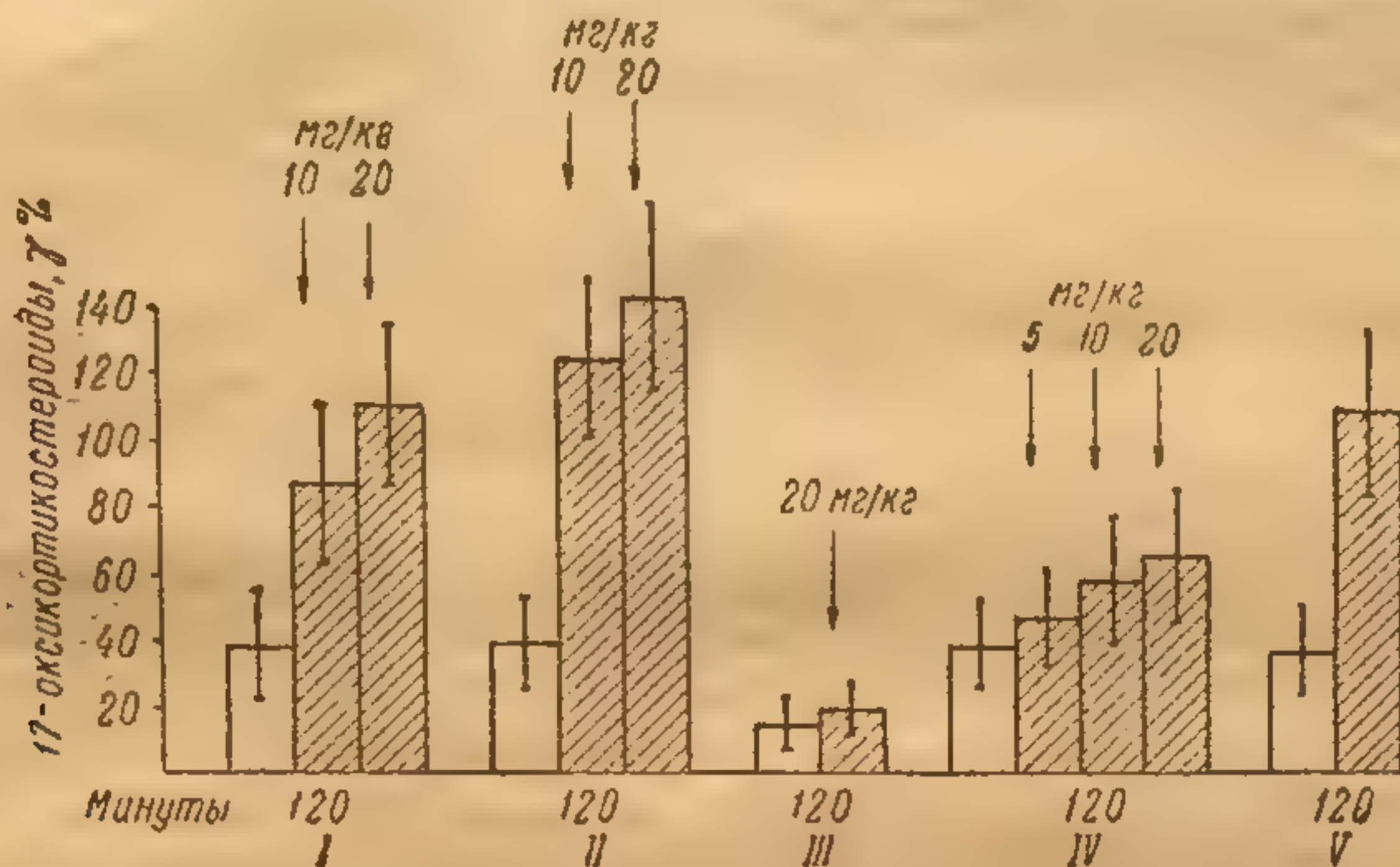


Рис. 2. Влияние антифеинов на концентрацию 17-оксикортикостероидов в крови сердца морских свинок.

I — антифеин (среднее из 20 опытов); II — этилнорантифеин (среднее из 30 опытов); III — гипофизэктомия + этилнорантифеин (среднее из 70 опытов); IV — аминазин (среднее из 22 опытов); V — аминазин + этилнорантифеин. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

реакция на звуковое раздражение была более оживленной по сравнению с контрольными.

Результаты этой серии опытов на морских свинках представлены на рис. 2, из которого видно, что через 60—120 минут после введения как антифеина, так и этилнорантифеина концентрация 17-оксикортикостероидов увеличилась. Это увеличение достигало 2,5—4-кратной величины содержания этих гормонов в плазме крови сердца контрольных животных.

В опытах на собаках с внутривенным введением антифеина (2 мг/кг) или этилнорантифеина (1,5 мг/кг) было также зарегистрировано увеличение концентрации 17-оксикортикостероидов в плазме периферической крови (рис. 3). Так, средняя концентрация 17-оксикортикостероидов у двух собак была 2,7  $\mu\text{г}$  в расчете на 100 мл плазмы. Через 60—120 минут после введения антифеинов она увеличилась до 4,7  $\mu\text{г}$ %. Внутривенное введение собакам больших доз антифеина или этилнорантифеина приводило к резкому двигательному возбуждению животных, поэтому



в своих опытах мы применяли указанные небольшие дозы антифеинов.

Таким образом, прямое определение концентрации 17-оксикортикостероидов в плазме крови морских свинок и собак подтвердило результаты опытов на крысах и свидетельствует о том, что алкилпроизводные диамидов имидазолдикарбоновых кислот обладают выраженной способностью повышать глюкокортикоидную функцию надпочечников.

Для выяснения участия секреции гипофиза в механизме повышения этой функции под влиянием антифеинов были постав-

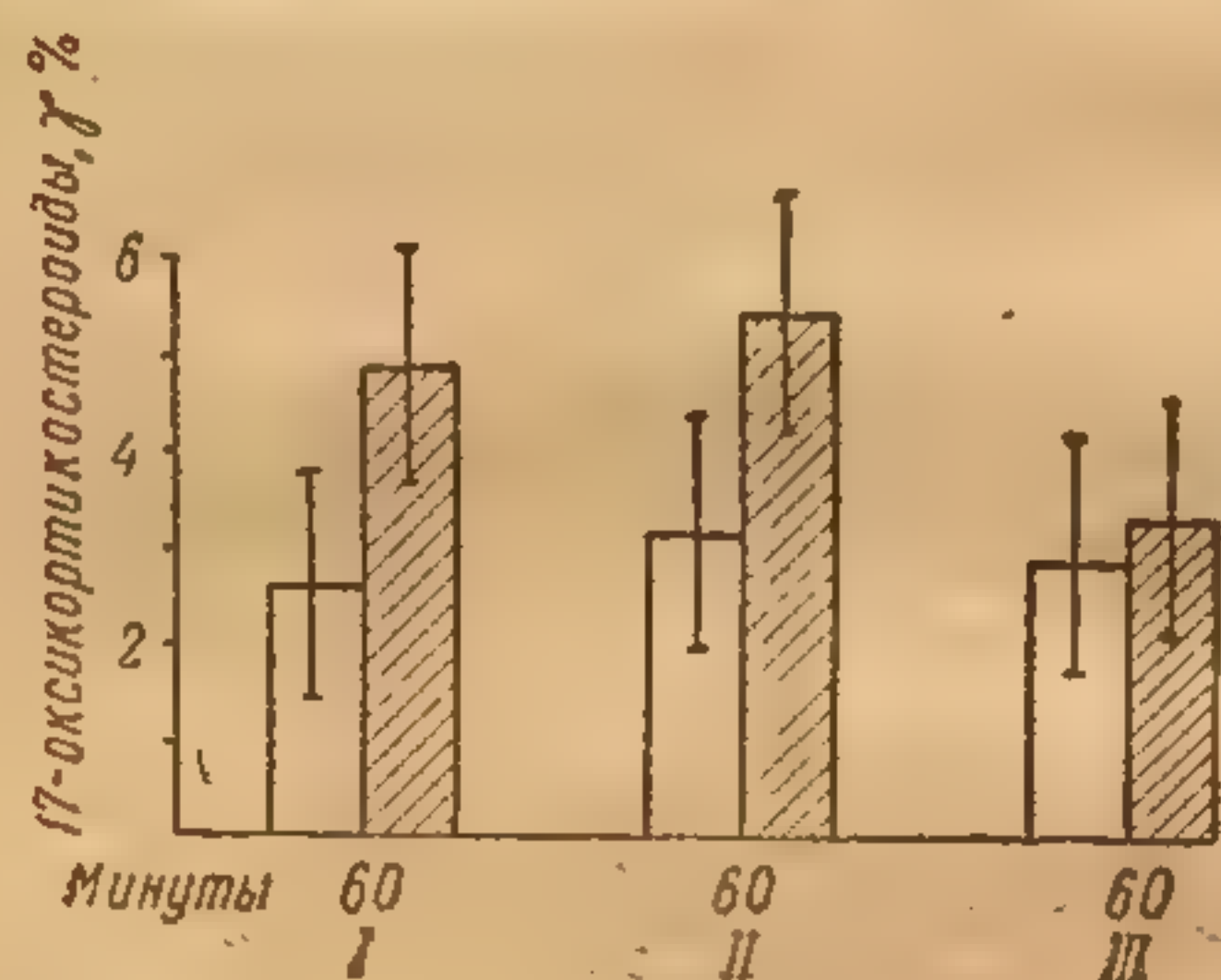


Рис. 3. Влияние антифеинов на концентрацию 17-оксикортикостероидов в крови собак.

I — антифеин (среднее из 5 опытов); II — этилнорантифеин (среднее из 6 опытов); III — физиологический раствор (среднее из 3 опытов). Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

кортикостероидов. Результаты этих опытов представлены на рис. 2. Из рис. 2 видно, что через 27—30 часов после удаления гипофиза у морских свинок концентрация 17-оксикортикостероидов в крови сердца снизилась в 3—4 раза по сравнению с содержанием этих гормонов у тех же животных до гипofизэктомии. Из рис. 2 видно также, что введение этилнорантифеина этим животным не сопровождалось существенным увеличением концентрации 17-оксикортикостероидов, как это имело место у животных с интактным гипофизом.

У крыс через 24—32 часа после удаления гипофиза было изучено влияние этилнорантифеина (20 мг/кг) на концентрацию аскорбиновой кислоты в надпочечниках. Результаты проведенных по методу Сайерсов [265] опытов представлены на рис. 1. Из рис. 1 видно, что закономерного и выраженного снижения содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках не наблюдалось в этих опытах.

Таким образом, из опытов на животных с удаленным гипофизом следует, что усиление функции коры надпочечников под

лены опыты на крысах и морских свинках с удаленным гипофизом.

У морских свинок за 3—5 дней до операции гипofизэктомии было проведено определение концентрации 17-оксикортикостероидов в крови, полученной из сердца. Через 27—30 часов после удаления гипофиза семи животным внутрибрюшинно был введен этилнорантифеин в большей из применявшихся нами дозе (20 мг/кг), а пяти другим — физиологический раствор.

Через 1½—2 часа после введения названных веществ брали кровь из сердца и проводили определение концентрации 17-окси-



влиянием антифеинов связано с наличием функциональной целостности гипофиза.

Получив данные об усилении активности гипофизо-надпочечниковой системы под влиянием однократных введений алкилпроизводных диамидов имидазолдикарбоновых кислот, мы приступили к изучению влияния длительного введения этилнорантифеина (10 мг/кг внутривбрюшинно, стерильно, ежедневно, в течение 14 дней, за исключением выходных дней) крысам-самцам. В опыт взято 72 животных, которые были разделены на 6 групп. Животным 1-й группы вводили физиологический раствор (контроль); 2-й группе — этилнорантифеин; 3-й группе — кортизон-ацетат (3 мг/100 г веса); 4-й группе — АКТГ (2 ед./100 г веса), 5-й группе — кортизон-ацетат (3 мг/100 г) + этилнорантифеин (10 мг/кг); 6-й группе — кортизон-ацетат (3 ед./100 г) + АКТГ (2 ед./100 г). Через 18 часов после двухнедельного введения перечисленных веществ крыс взвешивали, декапитировали, надпочечники извлекали, декапсулировали (точечный прокол в освобожденной от жира капсуле с последующим выдавливанием надпочечника из капсулы), взвешивали (с точностью до 0,1 мг). Вес надпочечников, выраженный в  $\gamma$ , пересчитывали на 1 г веса животного.

Вес надпочечников крыс

Наименование веществ	Дозы веществ	Количество животных	Количество опытных дней	Вес надпочечников, $\gamma$ /г
Физиологический раствор (контроль) . . . . .	0,2—1 мл	12	14	119 $\pm$ 8,4
Этилнорантифеин . . . . .	10 мг/кг	12	14	157 $\pm$ 12,6
Кортизон-ацетат . . . . .	3 мг/100 г	12	14	96 $\pm$ 7,6
АКТГ . . . . .	2 ед./100 г	12	14	171 $\pm$ 16,7
Кортизон-ацетат + этилнорантифеин . . . . .	3 мг/100 г } 10 мг/кг }	12	14	131 $\pm$ 8,5
Кортизон-ацетат + АКТГ . .	3 мг/100 г } 2 ед./100 г }	12	14	148 $\pm$ 14,2

Результаты проведенных опытов представлены в таблице, из которой видно, что длительное введение этилнорантифеина (10 мг/кг) привело к гипертрофии надпочечников (по сравнению с контрольной группой животных). При введении кортизона вес надпочечников был наименьший из всех групп животных. Введение этилнорантифеина крысам, которые получали кортизон, препятствовало атрофии надпочечников. Из таблицы видно также, что в опытах с введением АКТГ или кортизона + АКТГ



наблюдались те же закономерности, что и при введении этилнорантифеина или кортизона + этилнорантифеина.

Известно, что длительное введение кортизона приводит к атрофии надпочечников за счет его корковой части [47, 199, 174]. Поэтому в клинике при проведении кортизонотерапии рекомендуется назначать АКТГ, особенно при окончании стероидной терапии (по 10—30 ед. АКТГ в день на протяжении 10 дней) [47].

Поскольку в наших опытах совместное применение этилнорантифеина и кортизона препятствовало атрофии коры надпочечников, вызываемой кортизоном, то отсюда следует, что этил-

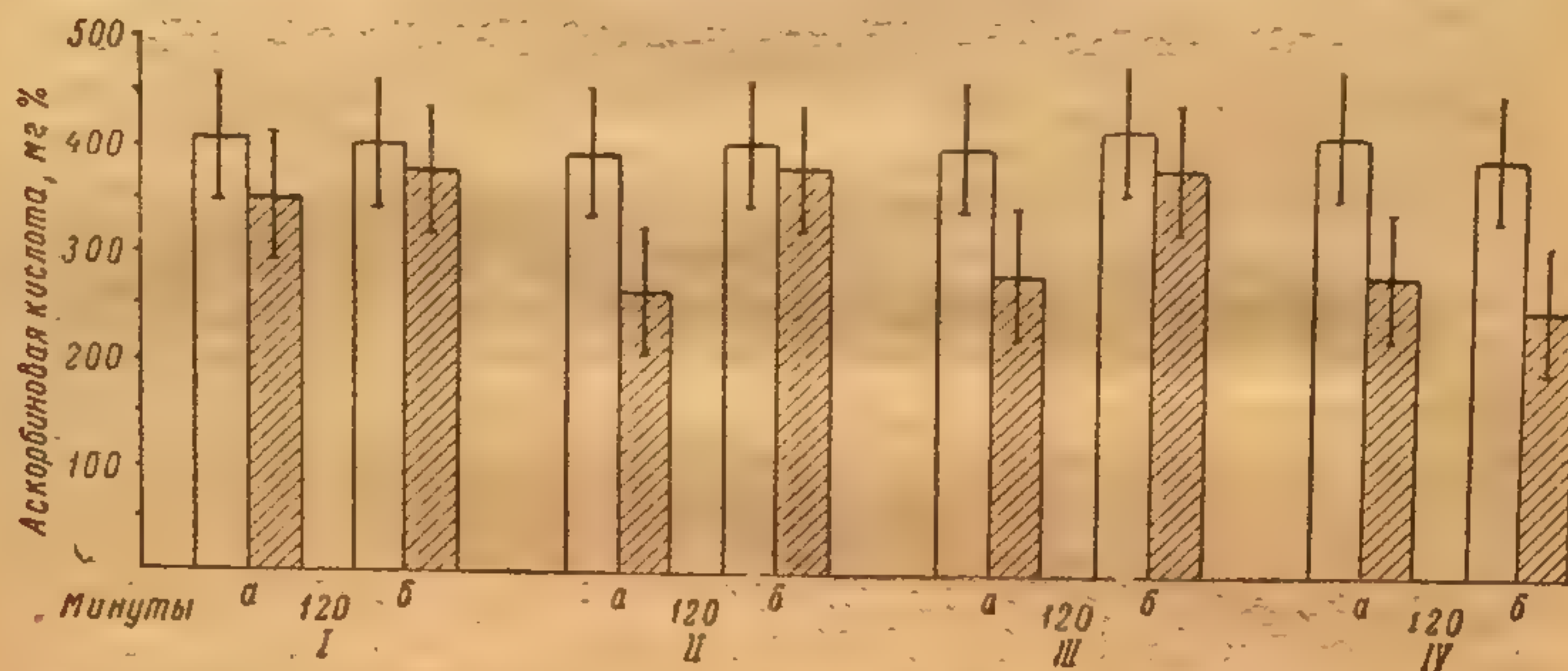


Рис. 4. Влияние этилнорантифеина на концентрацию аскорбиновой кислоты в надпочечниках при угнетении центральной нервной системы.

I, а — барбамил + этилнорантифеин; I, б — барбамил (среднее 80 крыс); II, а — хлоралгидрат + этилнорантифеин; II, б — хлоралгидрат (среднее 120 крыс); III, а — аминазин + этилнорантифеин; III, б — аминазин (среднее 80 крыс); IV, а — барбамил + АКТГ; IV, б — АКТГ (среднее 60 крыс). Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

норантифеин оказывает этот эффект за счет стимуляции выделения эндогенного АКТГ. Результаты этой серии опытов подтверждают данные, полученные в предыдущих опытах на собаках, морских свинках и крысах.

Для анализа механизма действия антифеинов на секрецию АКТГ были поставлены опыты на крысах и морских свинках. За 20—30 минут до введения антифеинов животным вводилось одно из следующих веществ: хлоралгидрат, барбамил или аминазин. После введения хлоралгидрата (300 мг/кг) или барбамила (90 мг/кг) наркоз у крыс длился примерно одинаковое время (100—120 мин.). Однако последующее введение этилнорантифеина (10 мг/кг, внутрибрюшинно) этим группам животных сопровождалось неодинаковой реакцией со стороны гипофиз-надпочечниковой системы. У животных, которым этилнорантифеин вводился на фоне хлоралгидратного наркоза, наблюдалась обычная реакция — хорошо выраженное снижение концентрации аскорбиновой кислоты в надпочечниках. У крыс, кото-



рым этилнорантифеин был введен на фоне барбамилового наркоза, снижение концентрации аскорбиновой кислоты в надпочечниках было в значительной степени ослаблено (рис. 4). В контрольных опытах с введением хлоралгидрата или барбамила эти вещества вызывали лишь небольшое снижение концентрации аскорбиновой кислоты в надпочечниках. В опытах с предварительным введением аминазина крысам и морским свинкам (5—10—20 мг/кг) было отмечено, что с увеличением дозы препарата выявляется возбуждающее действие его на гипофиз — кору надпочечников (см. рис. 2). Однако даже в дозах 20 мг/кг это стимулирующее действие аминазина было значительно слабее, чем у антифеинов. Введение этилнорантифеина (10 мг/кг) после предварительного введения аминазина (5—20 мг/кг) крысам или морским свинкам сопровождалось отчетливым усилением активности гипофизо-надпочечниковой системы, как это имело место и в опытах на животных без предварительного введения аминазина.

Таким образом, из результатов этих опытов видно, что барбамил угнетает возбуждающее действие этилнорантифеина на гипофиз — кору надпочечников. Хлоралгидрат и аминазин не препятствуют возбуждающему действию этилнорантифеина на гипофиз — кору надпочечников.

В литературе имеются данные о том, что предварительное введение барбамила крысам ослабляет реакцию коры надпочечников на введение АКТГ [1-18].

В соответствии с этим, в наших опытах ослабление возбуждающего действия этилнорантифеина на гипофизо-надпочечниковую систему после предварительного введения барбамила можно было предположительно объяснить или угнетением секреции АКТГ гипофизом, или ослаблением, под влиянием барбамила, реакции коры надпочечников на эндогенный АКТГ.

Для проверки последнего предположения были поставлены опыты на крысах, которым вводили внутривенно АКТГ (2 ед./100 г веса) после предварительного введения барбамила (90 мг/кг). Как показали эти опыты, введение АКТГ животным, находящимся под барбамилевым наркозом, сопровождается отчетливым снижением концентрации аскорбиновой кислоты в надпочечниках. Таким образом, в наших опытах барбамил, угнетая секрецию АКТГ на введение этилнорантифеина, не препятствовал реакции коры надпочечников на эндогенный АКТГ.

Направленное фармакологическое вмешательство в одно из важнейших звеньев нейро-эндокринной регуляции — гипофизо-надпочечниковую систему является весьма актуальным вопросом фармакологии и нейро-эндокринологии. В последние годы опубликован ряд работ, как в Советском Союзе, так и за рубежом, в которых приведены результаты изучения действия различных нейротропных веществ на гипофиз-надпочечниковую си-



стему. С одной стороны, исследовались вещества, оказывающие возбуждающее влияние на центральную нервную систему — кофеин, эфедрин, фенамин [118, 174а], с другой, угнетающие фармакологические средства — аминазин, резерпин, центральные холинолитики [229, 177, 135, 246]. Значительное число работ посвящено изучению влияния адреналина и норадреналина, ацетилхолина, гистамина и серотинина на аденокортикотропную функцию гипофиза [258, 260, 218, 213, 277]. Из анализа полученных авторами данных следует, что различные по характеру действия на центральную нервную систему вещества в большинстве своем оказывают возбуждающее влияние на гипофиз — кору надпочечников. Чем это объяснить? Известно, что различные факторы в зависимости от своей природы могут разными путями стимулировать секрецию АКТГ [257, 41]. Можно полагать, что до некоторой степени это справедливо и в отношении действия различных нейротропных веществ. В этой связи, очевидно, нужно иметь в виду разнообразный и многочисленный (около 30 ядер) нейрональный состав гипоталамуса, его многочисленные связи с базальными ганглиями, таламусом, средним мозгом и корой больших полушарий; необходимо также иметь в виду сложные субкоординационные взаимоотношения в центральной нервной системе.

В наших опытах алкилпроизводные диаминов имидазолдикарбоновых кислот оказывали выраженную стимуляцию гипофизо-надпочечниковой системы. Так как предварительное введение хлоралгидрата или аминазина не препятствовало усилению секреции АКТГ на введение антифеинов, то, очевидно, механизм возбуждающего действия антифеинов на секрецию АКТГ не связан со структурами, которые угнетаются хлоралгидратом и аминазином. Барбамил же, преимущественно стволовой наркотик, препятствует усилению секреции АКТГ в ответ на введение антифеинов, т. е., очевидно, барбамил угнетает те подкорковые образования (гипоталамические), которые нейро-секреторным путем связаны с аденокортикотропной активностью гипофиза.

### Выводы

1. Через 60—120—240 мин. после введения крысам алкилпроизводных диаминов имидазолдикарбоновых кислот: антифеина, этилнор-, аллилнор-, пропилнорантифеина в дозах 10—20 мг/кг в надпочечниках отмечается выраженное снижение концентрации аскорбиновой кислоты.

2. Длительное введение этилнорантифеина (10 мг/кг) крысам приводит к гипертрофии надпочечников и препятствует их атрофии, вызываемой кортизоном.



3. У морских свинок антифеины (10—20 мг/кг) в 2,5—4 раза увеличивали концентрацию 17-оксикортикостероидов в крови сердца. Через 24—30 часов после удаления гипофиза концентрация 17-оксикортикостероидов снижается в 3—4 раза по сравнению с интактными животными. Введение этилнорантифеина (20 мг/кг) гипофизэктомированным морским свинкам не сопровождается существенным изменением концентрации 17-оксикортикостероидов в крови сердца.

4. Внутривенное введение собакам антифеина (2 мг/кг) или этилнорантифеина (1,5 мг/кг) приводит к увеличению концентрации 17-оксикортикостероидов в плазме периферической крови. Внутривенное введение собакам больших доз антифеинов сопровождается бурным двигательным возбуждением животных.

5. На фоне барбитурового наркоза антифеины не вызывают выраженного снижения концентрации аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс.

6. Предварительное введение хлоралгидрата (300 мг/кг крысам) или аминазина (5—10 мг/кг крысам и морским свинкам) не препятствует повышению функции гипофиза — коры надпочечников на введение антифеинов.

7. Результаты опытов на крысах, морских свинках и собаках показывают, что алкилпроизводные диаминов имидазолдикарбоновых кислот вызывают выраженную стимуляцию гипофиз-надпочечниковой системы.

## **ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЦЕНТРАЛЬНЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ И ПРОИЗВОДНЫХ ДИАМИДОВ ИМИДАЗОЛДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА МОТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЖЕЛУДКА ВНЕ ПИЩЕВАРЕНИЯ**

*Л. Л. Гречишкин*

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. отд. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

Феномен периодических голодных сокращений желудка у животных и человека был открыт и изучен отечественной физиологией более чем 50 лет тому назад [28, 29, 170]. Позднее, благодаря работам С. В. Аничкова [2—5] голодные периодические сокращения желудка стали широко использоваться как тонкий метод экспериментальной фармакологии, отражающий характер процессов в центральной нервной системе. Локализация центров, регулирующих эту деятельность, и до сего времени остается до конца невыясненной, однако работы последнего времени на собаках с несомненностью показывают центральный механизм ее возникновения и регуляции [124, 125, 156].



В настоящей работе мы предприняли попытку изучить моторную деятельность желудка у кроликов вне пищеварения и влияние на нее некоторых нейротропных средств. Для этой цели было прооперировано 20 кроликов с образованием у них желудочной фистулы. Операция проводилась аналогично методике образования фистул у собак по Басову.

Фистула из органического стекла диаметром 14 мм устанавливалась по центральной поверхности желудка в малососудистой зоне на границе между фундальной и пилорической частями. Наружный конец фистулы укреплялся в шве раны по средней линии живота. В отличие от собак операция на кроликах производилась под гексеналовым наркозом (внутривенно или внутримышечно 50—100 мг/кг). В последующие 3 дня после операции кролику вводилось по 30 000 ед. стрептомицина. Кожные швы снимались на 7-й день. К опытам приступали на 14-й день.

После 24-часового голодания желудок тщательно промывался через фистулу теплой водой и кролик помещался под жестяной колпак, который, не стесняя, ограничивал его движения. Отверстие в дне соответствовало положению фистулы на животе кролика. Через фистулу в желудок вводился баллон из тонкой резины объемом 10 мл, трубка которого закреплялась пробкой в фистуле. Баллон заполнялся водой и соединялся с водным манометром, уровень воды в котором устанавливался на 10 см выше желудка кролика. Трубка манометра соединялась с марееской капсулой. Запись производилась чернилами на медленной непрерывной бумажной ленте.

Как показали многочисленные контрольные опыты, желудок кролика после 24—48 часов голодания непрерывно ритмически сокращается. Эти сокращения, примерно одинаковые по силе, равномерно следуют одно за другим, каждый раз поднимая уровень воды в манометре на 5—10 см, с частотой 2—5 раз в минуту. Такую моторную деятельность желудка у кролика мы наблюдали непрерывно, приблизительно на одном и том же уровне интенсивности, на протяжении всего опыта (5—8 часов) без отчетливых периодов покоя или особенно интенсивной работы. Такая же моторная деятельность регистрировалась у голодных кроликов при введении баллона через пищевод без предварительной промывки желудка. Во всех случаях среда желудка была кислая или слабо кислая. Даже после 48-часового голодания и тщательной промывки нами никогда не отмечалось щелочной или нейтральной реакции.

Сила и частота сокращений широко варьировали от кролика к кролику. Так у трех подопытных кроликов сокращения были редкими и слабыми (3—5 см по водному манометру), у других же, напротив, они отличались повышенной интенсивностью.



Для выяснения значения состояния относительного голода для непрерывных ритмических сокращений желудка нами были проведены пять специальных опытов. У кролика, без предварительного выдерживания на голодной диете, открывалась фистула и желудок опорожнялся от содержимого. За этим следовала тщательная его промывка теплой водой, до полной прозрачности вытекающей жидкости. Сразу же после этого у всех кроликов сокращения отсутствовали, а регистрировались лишь незначительные редкие колебания тонуса. Со временем эти колебания становились все интенсивнее и чаще и примерно через  $1\frac{1}{2}$ —2 часа переходили в обычные ритмические сокращения, ничем не отличающиеся от таковых у кроликов, выдержанных на 24—48-часовой голодной диете.

Различного рода внешние неблагоприятные воздействия (болезненный укол, резкий звук, пощипывание шерсти) затормаживали ритмические сокращения на различный промежуток времени у разных кроликов (от 20 сек. до 2 мин.). Однако частое повторение такого рода воздействий приводило к исчезновению подобной реакции. Кролик, побывавший 3—4 раза в опыте, переставал реагировать на уколы, шум и т. д.

Моторную деятельность пустого желудка кролика можно совершенно устранить внутривенным введением гексония. В проведенных 6 опытах мы установили, что доза, полностью устраняющая сокращения на 30—60 мин. варьирует от 0,6 до 5 мг/кг.

Опираясь на эти предварительно полученные данные, мы предполагаем, что моторная деятельность голодного желудка у кролика имеет центральный механизм возникновения.

Для изучения влияния морфина, апоморфина, аминазина, кофеина, антифеина и его производных и препарата ИЭМ-288 проведено всего 73 опыта. Помимо записи сокращений желудка регистрировалось также и дыхание при помощи резиновой манжетки с воздухом.

Морфин в дозах 0,07—0,1 мг/кг и апоморфин в дозах 0,005—0,05 мг/кг внутривенно вызывали усиление сокращений по амплитуде и частоте. Особенно заметно это усиление прослеживалось у кроликов, имеющих в норме слабые сокращения. При увеличении доз этих препаратов их действие становится тормозным. От доз 0,5—1 мг/кг морфина и апоморфина сокращения желудка сразу же прекращались на 2 часа и более, начиналось усиленное выделение кислого желудочного сока, а в случае апоморфина общее возбуждение и двигательное беспокойство животного. Эти наблюдения совпадают с данными А. И. Мордовцева (1959), полученными с этими препаратами в наблюдениях за периодической деятельностью желудка у собак.

Аминазин испытывался в дозах 0,5—10,0 мг/кг внутривенно. Начиная с дозы 2 мг/кг, аминазин снижает силу сокращений и

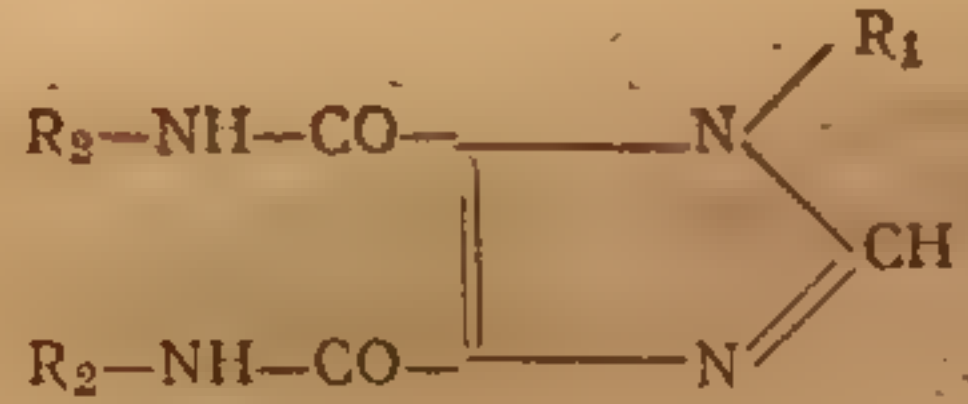
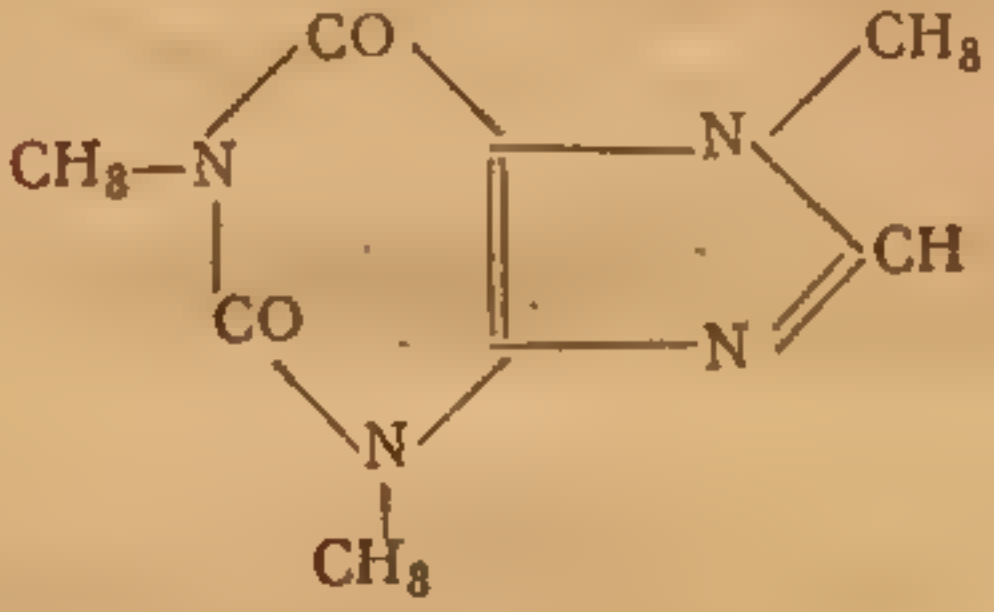


замедляет частоту. Однако полное подавление сокращений мы наблюдали лишь от доз 6—10 мг/кг.

Кофеин в дозах 1—5 мг/кг внутривенно не оказывал заметного действия. В дозах 10—40 мг/кг незначительно усиливал желудочные сокращения, особенно отчетливо у кроликов с вялой моторикой. Ни в одном случае мы не наблюдали торможение моторики. И даже от дозы 100 мг/кг внутривенно при общем возбуждении животного желудок продолжал сокращаться.

Исходя из данных, что диамиды имидазолдикарбоновых кислот (антифеин и его аналоги) воздействуют на функции некоторых подкорковых образований, было решено исследовать их влияние на голодную моторику желудка кролика.

Сравнительная таблица доз кофеина, антифеина и его производных (в мл) на моторную деятельность желудка кролика

Общая формула антифеинов	Значение $R_1$	Значение $R_2$	Название препарата	Влияние на моторику желудка	
				усиление сокращений от доз	торможение сокращений от доз
	H	$C_2H_5$	ИЭМ-288	0,1—0,5 мг/кг	2,5 мг/кг и выше
	$CH_3$	$CH_3$	Антифеин	0,1—0,2 мг/кг	1 мг/кг и выше
	$C_2H_5$	$CH_3$	Этилнор-антифеин	0,01—0,04 мг/кг	0,3 мг/кг и выше
	$CH_2-CH=CH_2$	$CH_3$	Аллилнор-антифеин	—	0,1 мг/кг и выше
	$CH_2-CH_2-CH_3$	$CH_3$	Пропилнор-антифеин	—	0,7 мг/кг
	$CH_2-C_6H_5$	$CH_3$	Бензилнор-антифеин	—	0,1 мг/кг и выше
	—	—	Кофеин	10—100 мг/кг	—

Антифеин в малых дозах (0,1—0,4 мг/кг) усиливал моторную деятельность желудка. Усиливающее действие отчетливо наблюдалось у кроликов, имеющих в норме слабые и редкие сокращения. Сокращения, постепенно усиливаясь, достигали своего максимума. У кроликов с интенсивной моторной деятельностью это усиление прослеживалось слабо.



В больших же дозах (5—10 мг/кг) антифеин сразу же прекращал сокращения. Заметные движения желудка появлялись лишь спустя час, а от дозы 10 мг/кг через 2 часа и более. Сначала слабые и медленные, они на протяжении 1—2 часов приходили к норме.

Производные антифеина, отличающиеся один от другого радикалами жирного и ароматического ряда с различной длиной цепи при атоме азота в первом положении (этилнорантифеин, аллилнорантифеин, пропилнорантифеин, бензилнорантифеин), показали отчетливую закономерность между своим химическим строением и действием.

Как видно из прилагаемой таблицы, с удлинением боковой цепи в первом положении тормозные свойства препарата усиливаются, а возбуждающие исчезают. Так, этилнорантифеин в дозе 0,01—0,04 мг/кг еще способен несколько усиливать моторику, но уже все последующие за ним аналоги это свойство утрачивают. Параллельно с этим растут тормозные свойства препаратов. Это видно, если обратить внимание на минимальные дозы, вызывающие кратковременное торможение моторики.

Если антифеин вызывал прекращение сокращений желудка в дозе 1 мг/кг, то уже пропилнорантифеин производил такое же действие от дозы в 15 раз меньшей (0,07 мг/кг). Как это видно из таблицы, наличие двойной связи с боковой цепи заметно ослабляет тормозные свойства препарата. Так, аллилнорантифеин хотя и имеет с пропилнорантифеином равное число атомов углерода в боковой цепи, но обладает более слабым тормозным действием. То же самое относится и к бензилнорантифеину, хотя он и имеет большее число атомов углерода, но наличие трех двойных связей в ароматическом кольце делает, как видно, его слабее пропилнорантифеина по действию.

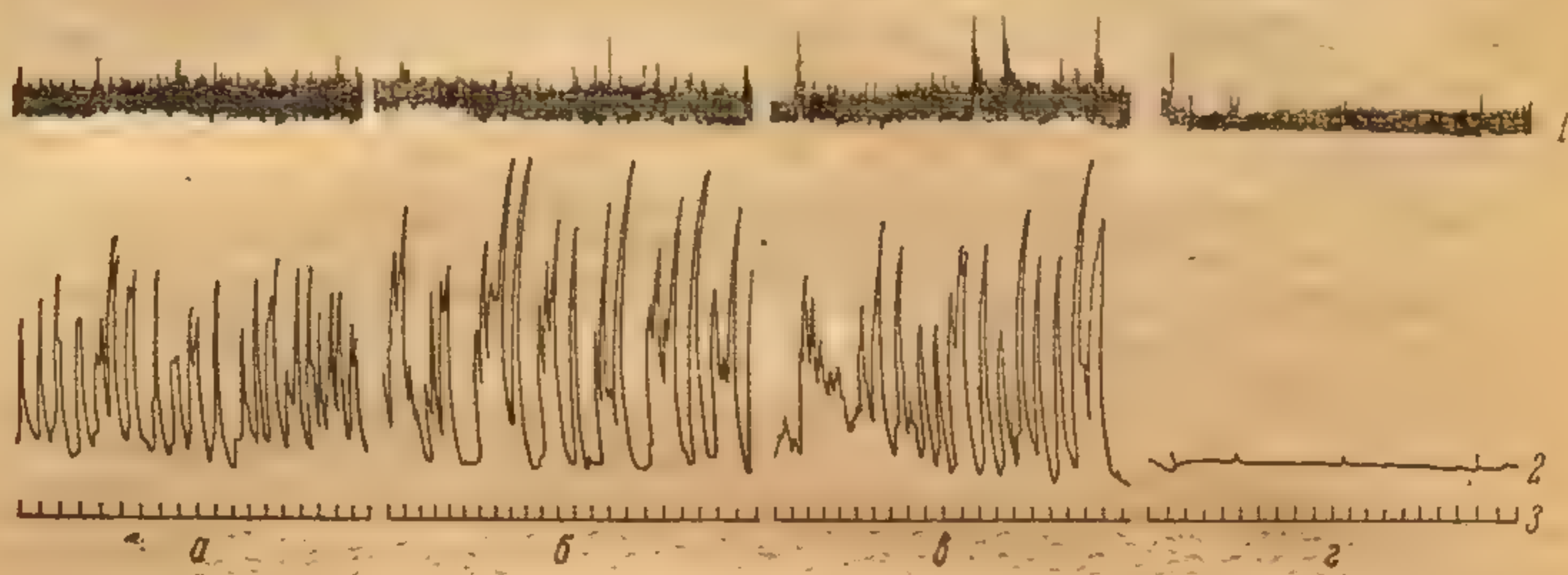
Возбуждающее действие на моторику желудка этих препаратов, выявленное нами только у антифеина и этилнорантифеина, как видно из приложенных кимограмм (рисунок), не велико и длится не долго, в то время как тормозное действие при соответствующих дозах выражено резко и удерживается часами. Так, например, мы наблюдали полное отсутствие желудочных сокращений у кролика в течение 3 часов от дозы 0,3 мг/кг пропилнорантифеина.

Пропилнорантифеин обладает наиболее сильным из всех препаратов этого ряда тормозным действием. В отличие от ами-назина, у которого даже при больших дозах 5—7 мг/кг не удается достигнуть полного и постоянного торможения сокращений, препараты ряда антифеина вызывают покой желудка с расслаблением его тонуса.

Нами испытан также препарат ИЭМ-288, моноциклический этилированный аналог теофиллина, отличающийся от антифеина тем, что атом водорода в первом положении ничем не замещен.



Возбуждающее действие его на моторику желудка оказалось более выраженным, чем у антифеина (в дозах 0,1—0,5 мг/кг), и он с трудом вызывал торможение лишь в больших дозах (2,5 мг/кг и выше). Этот факт еще раз подтверждает значение радикалов в первом положении для тормозных свойств препаратов ряда диамидов имидазолдикарбоновых кислот.



Влияние антифеина на моторную деятельность желудка кролика.

а — сокращения до опыта; б — через 10 мин. после введения ИЭМ-228 (0,1 мг/кг); в — через 10 мин. после введения этилнорантифеина (0,1 мг/кг); г — через 10 мин. после введения пропиленнорантифеина (0,1 мг/кг). 1 — дыхание; 2 — сокращение желудка; 3 — отметка времени.

Усиленные сокращения желудка, вызванные антифеином, а также препаратом ИЭМ-288, могут быть заторможены до полного исчезновения введением гексония (0,6—2 мг/кг).

Эти факты, а также данные литературы, позволяют предположить, что влияние веществ этого ряда на голодную моторную деятельность желудка кролика осуществляется посредством центральной нервной системы, видимо через ее подкорковые образования.

Примененная нами в этой работе запись голодных сокращений желудка кролика через вживленную фистулу показала себя как удобный и тонкий экспериментальный метод.

### Выводы

1. Моторная деятельность желудка кролика представляет собою непрерывные ритмические сокращения, совершающиеся с относительно постоянным ритмом и интенсивностью.

2. Гексоний полностью устраняет сокращения желудка в дозах 0,6—5 мг/кг.

3. В малых дозах морфин (0,07—0,1 мг/кг) и апоморфин (0,005—0,05 мг/кг) усиливают сокращения по силе и частоте. В дозах 0,5—1 мг/кг вызывают их торможение.



4. Аминазин угнетает моторную деятельность желудка в дозах 6—10 мг/кг.

5. Кофеин усиливает сокращения во всех испытанных нами дозах (10—40 мг/кг).

6. Антифеин в малых дозах 0,1—0,4 мг/кг усиливает сокращения желудка, в дозах свыше 1 мг/кг начинает тормозить его. При переходе от антифеина к его аналогам, в ряде диамидов имидазолдикарбоновых кислот, действие препаратов стоит в определенной зависимости от длины боковой цепи в первом положении. С увеличением этой цепи возрастают тормозные свойства препаратов и исчезает способность усиливать моторику желудка. При укорочении цепи (отсутствие радикалов в первом положении — ИЭМ-288) усиливаются возбуждающие моторику свойства.

Наиболее выраженным тормозным действием обладает препарат пропилнорантифеин.

## ВЛИЯНИЕ АНТИФЕИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА ЦЕНТРЫ КИШЕЧНОГО СОКООТДЕЛЕНИЯ

Ю. С. Бородкин

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. отд. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

Известно, что основным возбудителем кишечной секреции является механическое и химическое (каломельное) раздражение. Согласно опытам В. В. Савича [154], каломельная гиперсекреция является рефлекторной реакцией слизистой оболочки кишечника. Установлено, что дуга этого рефлекса замыкается в стволовой части головного мозга. Поэтому каломельная гиперсекреция, так же как и секреция в ответ на механическое раздражение, являются показателем функционального состояния подкорковых центров и могут быть использованы для характеристики действия лекарственных веществ на эти центры.

Наши опыты проводились на собаке Пальме (самка, весом 16 кг) и собаке Линде (самка, весом 20 кг), оперированных по Тири-Велла. Собаки ставились в станок через 17—18 часов с момента последнего кормления. Работа была проведена в течение 1958—1960 гг., всего поставлено 110 опытов. Испытываемые соединения (этил-, аллил-, пропил-, бензилнорантифеин и антифеин) вводились подкожно в дозах 2—5 мг/кг.

Вначале были проведены наблюдения за отделением кишечного сока в ответ на механическое раздражение кишечной петли дренажной трубкой.



**Влияние этилнорантифеина, барбамила и их комбинации  
на каломельную гиперсекрецию  
(собака Пальма)**

№ опыта	1-й час, контроль- ная проба, мл	Препараты	Количество кишечного сока (мл) после орошения каломелью	
			2-й час	3-й час
а) 1	5,0	Контроль	10,0	6,5
2	6,0		12,0	8,0
3	5,5		12,5	8,5
б) 1	5,0	Барбамил 10 мг/кг	7,5	4,0
2	5,5	То же	6,5	3,5
3	6,0	» »	6,4	3,6
в) 1	5,5	Этилнорантифеин 5 мг/кг	18,5	13,5
2	6,5	То же	20,0	10,5
3	5,0	» »	20,0	12,5
г) 1	5,5	Этилнорантифеин 5 мг/кг + барбамил 10 мг/кг	12,5	5,0
2	5,5	То же	13,6	8,4
3	6,0	» »	12,4	7,5

Было установлено, что если в контрольные дни каждый час выделялось от 4 до 5,5 мл кишечного сока, то после введения алкилированных производных антифеина в дозе 2—5 мг/кг сокоотделение значительно увеличивалось и за один час уже выделялось от 7 до 12 мл (рисунок).

Антифеин аналогичный эффект вызывал в дозе 10 мг/кг.

Таким образом, антифеины способствовали повышению кишечного сокоотделения в ответ на механическое раздражение.

Затем мы перешли к опытам с орошением отрезка кишки каломельной болтушкой.

Установлено, что после применения производных антифеина в дозе 5 мг/кг сокоотделение в ответ на каломельное раздражение усиливалось. Так, за второй час после орошения каломелью выделялось не 10—12,5 мл в контроле, а 13—20 мл. Антифеин вызывал подобный эффект только в дозе 10 мг/кг.

Известно, что барбитураты являются ствольными наркотиками и угнетают кишечное сокоотделение в ответ как на меха-



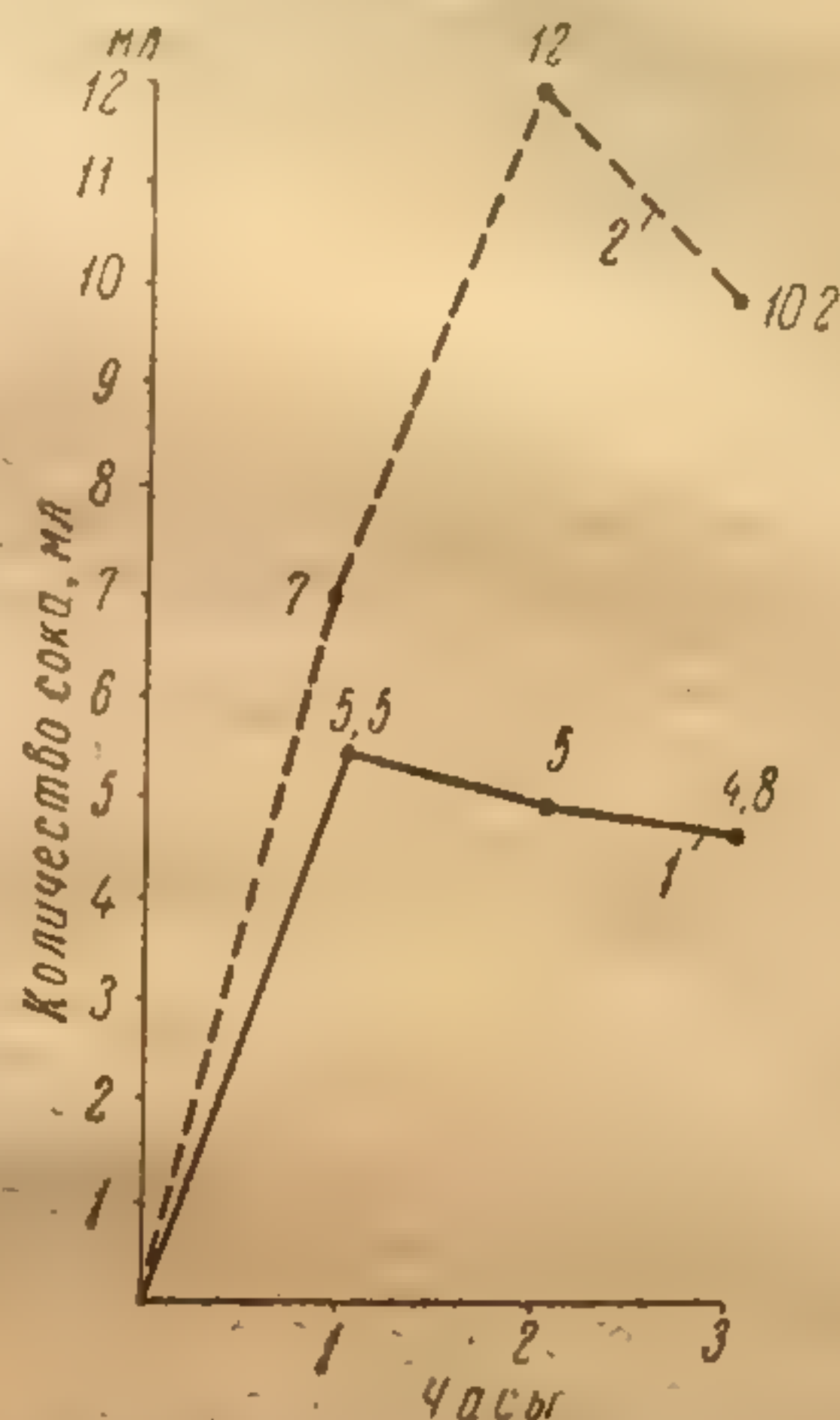
ническое, так и на химическое раздражение. Исходя из того, что антифеины обладают выраженным стимулирующим действием в отношении центра кишечного сокоотделения, мы решили проследить комбинированное действие барбамила и испытываемых нами соединений на функциональное состояние стволовой части мозга.

Опыты показали, что в своем действии на стволовую часть головного мозга антифеины являются антагонистами барбамила.

Если барбамил понижал рефлекторное кишечное сокоотделение, то испытываемые нами соединения ослабляли действие его. Результаты этой серии опытов (только с применением этилнорантифеина) представлены на таблице.

### Выводы

Антифеин и его производные (этил-, аллил-, пропил- и бензилнорантифеин) в дозах 2—5 мг/кг при подкожном введении способствуют кишечному сокоотделению в ответ как на механическое, так и на химическое раздражение.



Выделение кишечного сока в ответ на механическое раздражение после введения аллилнорантифеина в дозе 5 мг/кг.

1 — ход секреции в контрольных опытах (среднее из 5 опытов);  
2 — ход секреции в опытах с введением аллилнорантифеина (среднее из 5 опытов).

## ВЛИЯНИЕ АНТИФЕИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА ВОСХОДЯЩУЮ ЧАСТЬ РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ И ИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЕ С АМИНАЗИНОМ

Ю. С. Бородкин

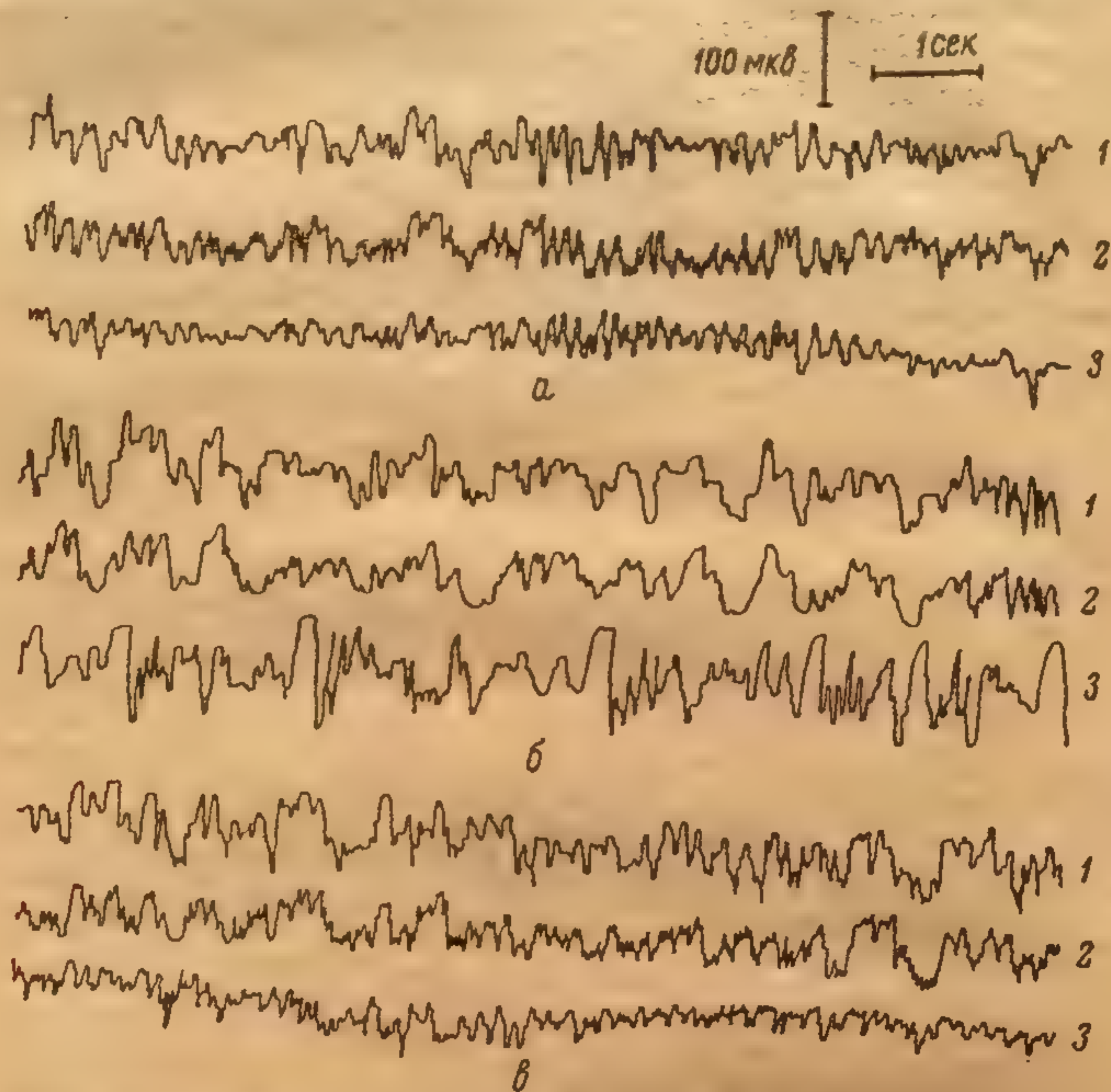
Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. отд. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

Учитывая важную роль ретикулярной формации в функциональной деятельности головного мозга, мы попытались в данной работе выяснить влияние антифеина и его производных (этил-, аллил-, пропил- и бензилнорантифеин) на ретикулярную формацию, в частности на восходящую активирующую систему.

Работа выполнялась на кошках в острых и на кроликах в хронических опытах.



В первой серии опытов методом электроэнцефалографии изучалось влияние антифеннов в дозе 10—15 мг/кг при внутривенном введении на спонтанную биоэлектрическую активность ретикулярной формации среднего мозга, биопотенциалы которой отводились проволоочным электродом из нержавеющей стали



Электрическая активность теменной 1, затылочной 2 области коры и ретикулярной формации 3 среднего мозга кролика после введения этилнорантифеина на фоне действия аминазина.

а — ЭЭГ до введения препаратов; б — после внутривенного введения аминазина (8 мг/кг); в — после внутривенного введения этилнорантифеина (15 мг/кг).

диаметром в 100  $\mu$ , изолированного плексиглазом кроме конца, длиной около 0,1 мм и вводимого с помощью стереотаксического прибора.

Было установлено, что все испытываемые нами соединения в вышеуказанных дозах подавляли медленную активность, одновременно ускоряя ритм и увеличивая вольтаж средних и мелких волн. В опытах на пяти кроликах с электродами, хронически вживленными в ретикулярную формацию среднего мозга (место вживления определялось путем окрашивания срезов по



Нисслю), в теменную и затылочную область коры головного мозга, было установлено, что все испытываемые соединения повышали электрическую активность как ретикулярной формации среднего мозга, так и коры, оказывая такие же эффекты, которые были описаны нами выше.

Таким образом, на основании электроэнцефалографических данных можно предположить, что антифеины стимулируют восходящую часть ретикулярной формации. Исходя из этого, было интересно проследить взаимоотношение антифеинов с аминазином, так как последний избирательно блокирует сетевидное образование.

Аминазин в дозе 8—10 мг/кг вызывал в ЭЭГ как коры, так и ретикулярной формации медленные, высоковольтные колебания с почти полным подавлением быстрых волн (рисунок), т. е. наступали изменения, характеризующиеся как «сонное торможение». Введение антифеинов в дозах 10—15 мг/кг (в частности этилнорантифеина; см. рисунок) полностью снимало вышеописанный эффект аминазина.

Таким образом, однократное применение антифеинов до введения аминазина (см. рис. 4 на стр. 168) или после введения его, судя по показателям биоэлектрической активности, создает условия для развития менее глубокого торможения, вызываемого этим нейроплегическим средством.

Помимо электроэнцефалографического метода взаимоотношение аминазина с антифеинами изучалось посредством других методик.

Как известно, аминазин вызывает расслабление скелетной мускулатуры, которое расценивается как результат центрального действия его, ибо он не влияет на функцию нервно-мышечной передачи. Критерием расслабляющего действия аминазина у кроликов служил симптом «склонения головы». Работа была выполнена на 30 кроликах. Для каждого животного была подобрана доза аминазина, в которой он вызывал симптом «склонения головы» продолжительностью не более 1½ часов. Эти предварительные опыты служили контролем, который в процессе работы неоднократно повторялся. Введение антифеинов производилось до применения аминазина или через 10 минут после появления симптома «склонения головы». Аминазин и испытываемые нами препараты вводились внутривенно. Во избежание явлений привыкания к аминазину и антифеинам повторное использование животных в опытах производилось не чаще одного раза в 8—10 дней.

Аминазин в дозах 5—7 мг/кг вызывает у кроликов через 1—3 минуты явления расслабления скелетной мускулатуры: животные не могут активно передвигаться, конечности расползаются, голова не удерживается. В первые минуты после введения аминазина кролик предпринимает безуспешные попытки



приподнять голову, но вскоре успокаивается. Мышечные рефлексы почти отсутствуют. Продолжительность симптома «склонения головы» равнялась от 40 минут до 1½ часов.

При предварительном введении антифеина продолжительность симптома «склонения головы» увеличивалась до 2—3½ часов (табл. 1, опыты с предварительным введением этилнорантифеина).

Необходимо отметить, что на фоне предварительно введенных антифеинов развитие симптома «склонения головы» по сравнению с контролем несколько задерживалось.

Таблица 1

Влияние этилнорантифеина на продолжительность симптома «склонения головы», вызванного аминазином

№ оп.	Контроль (аминазин 5 мг/кг)	Опыт (этилнорантифеин 10 мг/кг + аминазин 5 мг/кг)
1	40 минут	3 часа 30 минут
2	55 »	2 » 40 »
3	1 час 20 минут	3 » 12 »
4	1 »	2 » 35 »
5	1 » 10 »	3 » 14 »

Если вводить антифеины спустя 10 минут от момента появления симптома «склонения головы», то наблюдается кратковременное уменьшение расслабляющего действия аминазина, что выражается в приподнятии головы на 5—10 минут и в стремлении занять более удобное положение. Однако через вышеуказанный промежуток времени животные опять занимали первоначальное положение и симптом «склонения головы» сохранялся

в течение более продолжительного времени, чем у контрольных животных.

В опытах на белых мышах изучение влияния антифеинов на седативный эффект аминазина производилось по изменению спонтанной двигательной активности. С этой целью была использована методика количественной регистрации спонтанной двигательной активности, сущность которой заключается в том, что движения подопытного животного, помещенного в сетчатую камеру, регистрировались импульсным счетчиком в течение 30 минут.

Аминазин в дозе 5 мг/кг при внутрибрюшинном введении подавляет двигательную активность белых мышей в 2—3 раза. Сами антифеины в дозе 10 мг/кг снижали двигательную активность в 1,5—2 раза.

Совместное применение аминазина с испытываемыми нами соединениями резко подавляло спонтанную двигательную активность белых мышей (табл. 2).

Таким образом, антифеин и его производные потенцируют действие аминазина как в отношении центрально расслабляющего, так и в отношении его седативного действия.



Несколько иные взаимоотношения складываются между аминазином и антифеинами при изучении их комбинированного действия по методу В. В. Савича. Опыты выполнялись на собаке Пальме, по методу, описанному на стр. 191.

Таблица 2

Влияние аминазина, пропилнорантифеина и их комбинации на спонтанную двигательную активность белых мышей

№ опыта	Количество движений за 30 минут			
	контроль	аминазин 5 мг/кг	пропилнорантифеин 10 мг/кг	аминазин 5 мг/кг + пропилнорантифеин 10 мг/кг
1	1070	340	500	140
2	1250	372	550	55
3	1021	327	425	157
4	997	380	407	105
5	1016	326	501	65

Известно, что благодаря своему блокирующему действию в области ретикулярной формации аминазин понижает кишечное сокоотделение.

Таблица 3

Влияние аминазина, аллилнорантифеина и их комбинации на каломельную гиперсекрецию (собака Пальма)

№ опыта	1-й час контрольная проба, мл	Препараты	Количество кишечного сока (мл) после орошения каломелью	
			2-й час	3-й час
А. 1	6,0	Контроль	12,5	7,0
2	5,5		10,8	7,5
3	6,0		12,5	8,0
4	5,0		15,0	9,5
Б. 1	6,0	Аминазин 1 мг/кг подкожно	5,5	6,5
2	6,5		6,5	5,0
3	5,5		6,5	5,5
4	5,0		6,0	4,5
В. 1	5,0	Аминазин 1 мг/кг + аллилнорантифеин 5 мг/кг подкожно	9,0	5,0
2	5,5		9,5	6,5
3	6,0		10,5	5,0
4	6,0		10,0	4,0



При комбинированном применении аминазина с антифеинами было установлено, что последние являются антагонистами его только в течение первого часа с момента орошения каломелью, ибо показатели второго часа незначительно отличаются от таковых в контроле (табл. 3).

Таким образом, антифеин и его производные, стимулируя восходящую часть ретикулярной формации и являясь в данном случае антагонистами аминазина, одновременно потенцируют его эффект в отношении как центрально расслабляющего, так и седативного действия. Исходя из этого, можно предположить, что центрально расслабляющий и седативный эффект аминазина зависит не только от его блокирующего действия в области ретикулярной формации, а от угнетения и других структур головного мозга.

В то же время антифеин и его производные, возбуждая восходящую часть ретикулярной формации, оказывают седативный эффект, который, по-видимому, зависит от угнетения вышележащих структур головного мозга.

## ВЛИЯНИЕ АНТИФЕИНА НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

*Ю. С. Бородкин, Цинь Бо-и*

Отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР  
(зав. отд. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

1. **Влияние антифеина на дыхание.** В опытах на децереброванных кошках и на кошках под уретановым наркозом было установлено, что антифеин при внутривенном введении в дозах 10—15—20—30 мг/кг вызывал выраженное учащение и усиление дыхания в течение 2—3 часов (рис. 1). Установив этот факт, необходимо было выявить, каков механизм этого действия — рефлекторный или непосредственное влияние на дыхательный центр. Для выяснения этого вопроса были поставлены опыты на кошках с перфузией каротидного синуса. Оказалось, что антифеин в концентрации  $1:10^{-5}$  —  $1:10^{-2}$ , введенный в перфузионную жидкость, не вызывал изменений со стороны дыхания (рис. 2). Следовательно, как показывают эти данные, он не оказывает рефлекторного влияния на дыхание.

С целью полного исключения рефлекторного механизма стимуляции дыхания были поставлены опыты с двухсторонней перерезкой блуждающих нервов и нервов Геринга. Результаты опытов показали, что учащение и усиление дыхания при введении антифеина в этих условиях такие же, как и у интактных животных (рис. 3). Такие же изменения со стороны дыхания наблю-



дались и в опытах с ингерцистернальным введением 0,5 мл препарата в концентрации  $1:10^{-3}$  —  $1:10^{-2}$ .

Таким образом, на основании вышеизложенного следует заключить, что возникновение длительного учащения и усиления дыхания при внутривенном введении антифеина зависит не от действия последнего на рецепторы, а от непосредственного влияния препарата на дыхательный центр.

2. Влияние антифеина на сердечно-сосудистую систему. а) Влияние на сердечную деятельность. В первой серии опытов изучалось влияние антифеина на сердечную деятельность методом электрокардиографии. Опыты выполнялись на ненаркотизированных кроликах.

Оказалось, что антифеин в дозах 10—15—20—30 мг/кг при внутривенном введении урежает частоту сокращений сердца в среднем на 37,5%. При предварительном введении атропина в дозе 1 мг/кг антифеин оказывал то же действие, но в меньшей степени (урежение

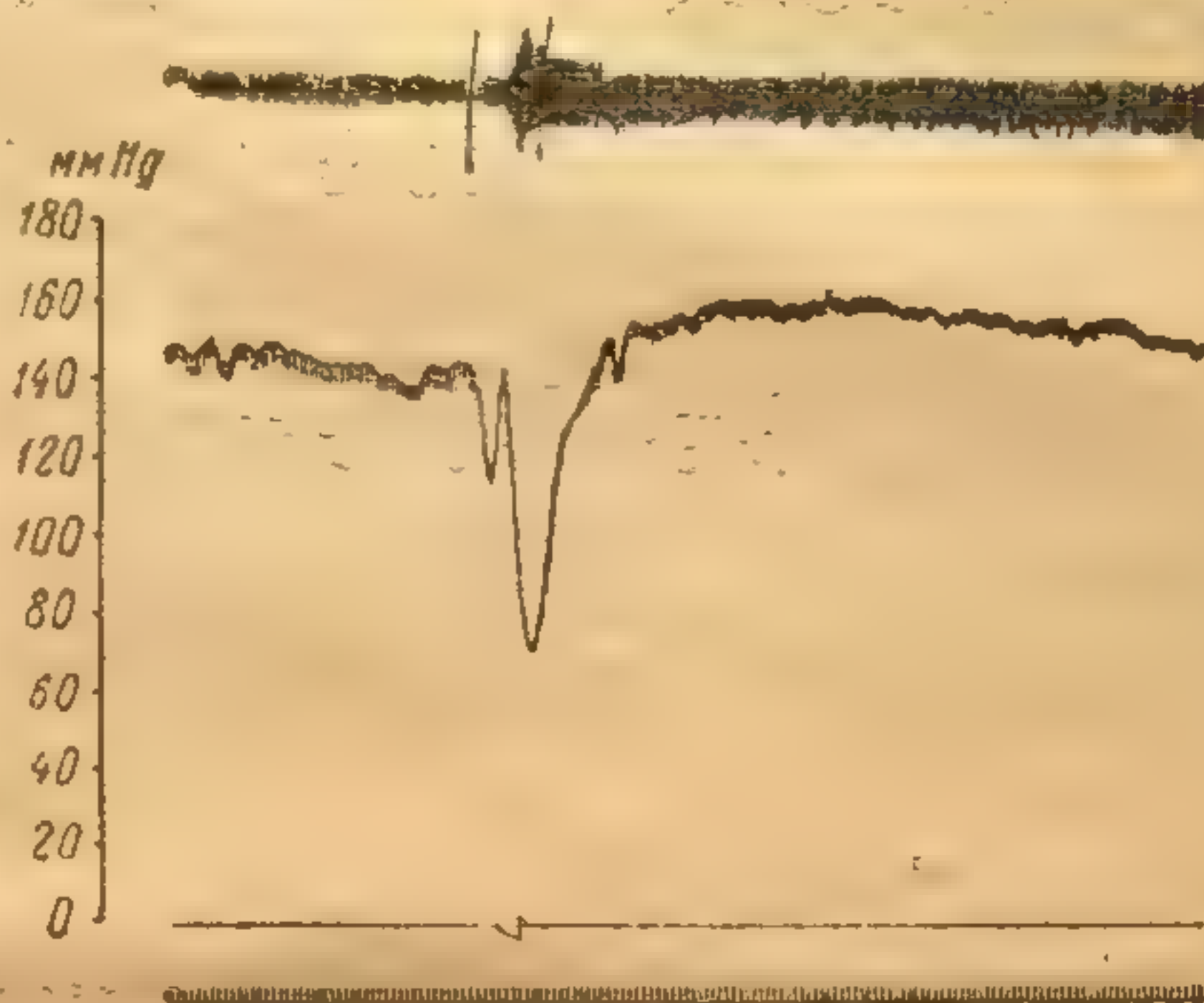


Рис. 1. Влияние антифеина в дозе 20 мг/кг на дыхание и кровяное давление кошки.

Сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения препарата и отметка времени — 5 сек.

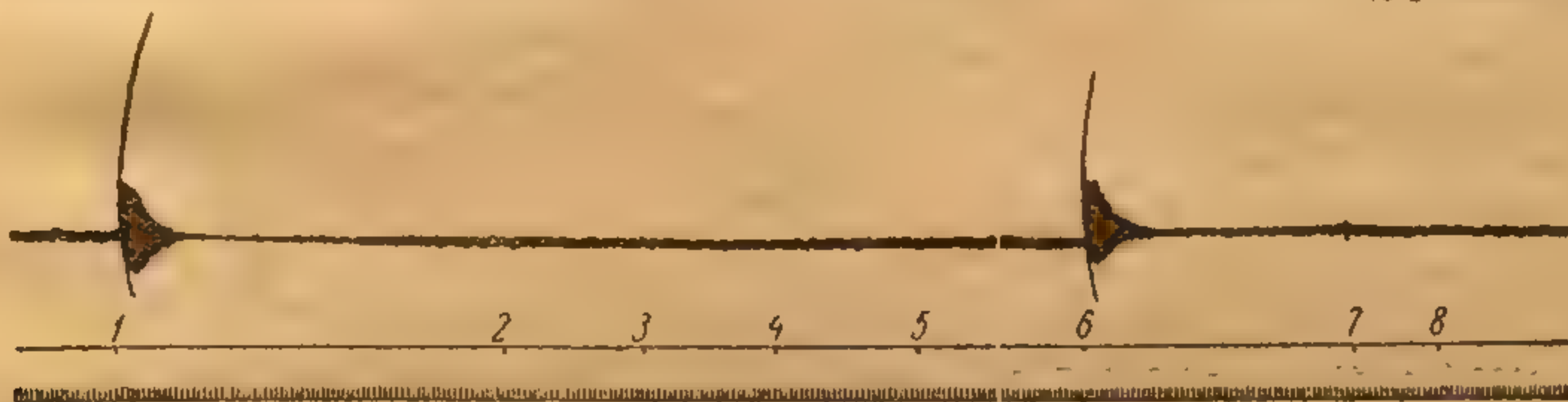


Рис. 2. Перфузия левого изолированного каротидного клубочка кошки до и после перерезки нерва Геринга.

1 — амetylхолин  $10^{-5}$ ; 2 — антифеин  $10^{-5}$ ; 3 — антифеин  $10^{-4}$ ; 4 — антифеин  $10^{-3}$ ; 5 — антифеин  $10^{-2}$ ; 6 — амetylхолин  $10^{-4}$ ; 7 — перерезка нерва Геринга; 8 — ацetylхолин  $10^{-4}$ .

пульса на 28%). Следовательно, частичное предупреждение антифеиновой брадикардии атропином свидетельствует о том, что урежение сердечного ритма под влиянием антифеина зависит от возбуждения вагусного аппарата.

В большинстве опытов антифеин не вызывал резких изменений ЭКГ и только у части животных (у 10 из 36) вызывал извращение или исчезновение зубца Т.



С целью изучения непосредственного влияния антифеина на сердечную мышцу были поставлены опыты на изолированном по Лангендорфу сердце кошки, кролика и крысы. Было установлено, что при перфузии сердца раствором антифеина в концентрации  $1:10^{-4}$  или при однократном введении его в дозе 0,2—0,5 мл в ток перфузионной жидкости в концентрации  $1:10^{-3}$  развивается выраженное отрицательное инотропное и хронотропное действие. Аналогичные результаты мы наблюдали и в

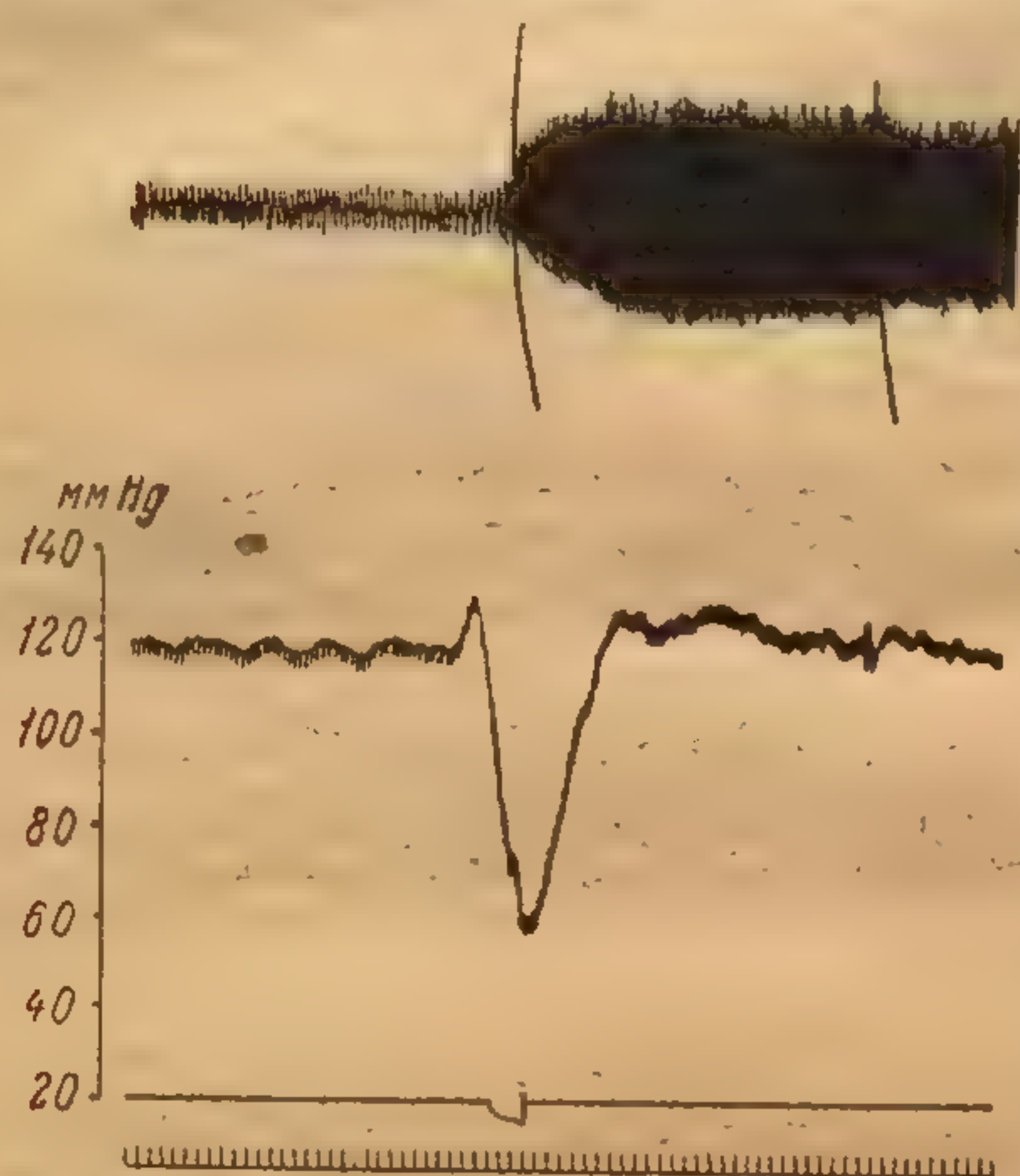


Рис. 3. Влияние антифеина в дозе 20 мг/кг на дыхание кошки после двухсторонней перерезки блуждающих нервов и нерва Геринга.

Сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения препарата и отметка времени — 5 сек.

введении антифеина происходит и после двухсторонней перерезки блуждающих нервов и нервов Геринга (см. рис. 3). Это указывает на то, что падение кровяного давления не имеет рефлекторного происхождения.

Депрессорное действие антифеина также не зависит от действия его на сосудодвигательные центры, так как при интерстернальном введении препарата не наблюдается существенного изменения со стороны кровяного давления. В то же время на спинальных кошках (с перерезкой спинного мозга на уровне первого шейного позвонка) антифеин вызывает падение кровяного давления. При этом эффект менее выражен, что очевидно связано с низким исходным уровнем кровяного давления у таких животных.

опытах с изолированным сердцем лягушки по Штраубу, где антифеин также замедлял ритм, не оказывая при этом заметного влияния на силу сокращения сердечной мышцы. Следовательно, антифеин оказывает не только косвенное (через п. vagus), но и прямое действие на сердце.

б). Влияние на сосудистый тонус. В опытах на децеребрированных кошках и на кошках под уретановым наркозом антифеин в дозах 10—15—20—30 мг/кг при внутривенном введении вызывал выраженное кратковременное падение кровяного давления на 40—80 мм рт. ст. в течение 2—5 минут. Такое же падение кровяного давления при



Независимость депрессорного действия антифеина от влияния его на сосудодвигательный центр подтверждают и данные, полученные на сосудах изолированного уха кролика по методу Николаева — Писемского. Было установлено, что при внутривенном введении кроликам антифеина в дозах 10—15 мг/кг не наблюдается существенного изменения в количестве оттекающей жидкости из вены изолированного уха с сохраненной инервацией. Совершенно противоположный результат наблюдается в опытах на сосудах полностью изолированного уха. Так, при перфузии последнего раствором антифеина в концентрации 1:10<sup>-4</sup> и больше происходило резкое расширение просвета сосудов, так как количество оттекающей жидкости из вены уха увеличивалось в среднем на 25%.

Таким образом, как видно из всего вышеизложенного, депрессорное действие антифеина связано с его непосредственным влиянием на мышечные элементы сосудистой стенки.

Необходимо отметить, что антифеин в применяемых нами дозах не влияет на сокращение третьего века кошки при раздражении электрическим током шейного симпатического нерва и не изменяет реакцию кровяного давления при раздражении центрального отрезка блуждающего нерва, что указывает на отсутствие ганглиоблокирующего действия у данного препарата.

### Выводы

1. Антифеин непосредственно возбуждает дыхательный центр.
2. Антифеин вызывает замедление ритма сердечной деятельности, которое зависит от влияния препарата как на центр блуждающего нерва, так и от прямого действия его на сердечную мышцу.
3. Депрессорное действие антифеина связано с его непосредственным влиянием на мышечные элементы сосудистой стенки.

### ВЛИЯНИЕ ЭТИЛНОРАНТИФЕИНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую СИСТЕМУ

*М. А. Игнатьева*

Кафедра фармакологии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (зав. — действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков)

Целью настоящей работы явилось изучение влияния производного антифеина — этилнорантифеина на сердечно-сосудистую систему.

Для выяснения влияния этого препарата на кровяное давление была поставлена серия опытов на децеребрированных



кошках с введением исследуемого вещества в бедренную вену. Во всех опытах отмечалось закономерное понижение кровяного давления. Наименьшая доза препарата, вызывавшая гипотензивный эффект при внутривенном введении, равнялась 0,5 мг/кг. От этой дозы наблюдалось снижение кровяного давления в среднем на 8,9—12%. Более высокие дозы давали более сильный эффект. Так, от дозы 25 мг/кг этилнорантифеин давал снижение кровяного давления до 60%. Восстановление кровяного давления до исходного уровня, после введения этого препарата, наступало в разные сроки. В среднем от дозы 10 мг/кг восстановление отмечалось через 5 минут. В серии опытов на децеребрированных кошках изучалось влияние этилнорантифеина на кровяное давление в сравнении с антифеином. В результате проведенных опытов установлено, что этилнорантифеин по силе действия на кровяное давление равен антифеину. Так, доза антифеина 10 мг/кг при внутривенном введении понижает кровяное давление на 37%, а этилнорантифеин на 38,9%.

Для выяснения механизма действия этого препарата на тонус сосудов была поставлена серия опытов на кошках с предварительной перерезкой блуждающих нервов.

Испытывались дозы 5—15 мг/кг и было установлено, что перерезка обоих блуждающих нервов не меняет действия испытуемого вещества на кровяное давление. Не изменяется действие его и после предварительного введения в бедренную вену кошки 0,5% раствора атропина в дозе 3—4 мг/кг.

В опытах с предварительным введением адреналина было установлено, что этилнорантифеин не извращает действия адреналина и, следовательно, не является ядом, действующим в области адренореактивных систем.

Далее, нами были поставлены опыты для выяснения того, не принимают ли прямое участие в механизме снижения кровяного давления рефлексогенные каротидные зоны. С этой целью было поставлено 4 опыта с предварительной двухсторонней денервацией каротидных синусов. Денервация производилась введением новокаина в области расположения каротидных синусов. В результате проведенных опытов было установлено также закономерное понижение кровяного давления при введении этилнорантифеина.

Для изучения роли центральной нервной системы в механизме снижения кровяного давления под влиянием этилнорантифеина, были поставлены опыты с последующим исключением разных ее отделов. В этих условиях препарат в исследуемых дозах (5—15 мг/кг) давал во всех опытах понижение кровяного давления.

В результате проведенных опытов можно заключить, что в механизме гипотензивного действия этилнорантифеина основную роль играет прямое влияние на его сердечно-сосудистую систему.



В подтверждение этого заключения была проведена серия опытов по изучению прямого действия вещества на изолированные сосуды уха кролика и изолированное сердце кошки. При перфузии изолированного уха кролика раствором 1:400 000 просвет сосудов практически не менялся. Этилнорантифеин в концентрации 1:250 000 вызывал расширение сосудов на 8—19%, в концентрации 1:100 000 расширение сосудов достигало от 4 до 28%. Приведенные данные показывают, что исследуемый нами препарат обладает прямым сосудорасширяющим действием.

Разная степень расширения сосудов от одной и той же концентрации может быть связана с индивидуальной чувствительностью мышечных элементов сосудистой стенки к веществу. Для изучения прямого действия этилнорантифеина на сердце теплокровных животных были поставлены опыты на изолированном сердце кошки по методу Лангендорфа. Исследовалось действие концентраций этилнорантифеина от 1:200 000 до 1:20 000. Минимальная концентрация, вызывавшая некоторое уменьшение амплитуды сокращения сердца, равняется 1:20 000. В больших разведениях препарат на изолированное сердце не действует.

В целях более полного выяснения влияния этилнорантифеина на сердечно-сосудистую систему необходимо было изучить действие препарата на коронарные сосуды сердца. Для этой цели было поставлено 7 опытов на изолированном сердце кошки по модифицированному методу Кравкова. О действии этилнорантифеина судили по количеству жидкости, протекающей через коронарные сосуды в единицу времени. При этом для более точного учета протекающей жидкости исключалось влияние деятельности самого сердца на их просвет. Остановка сердца в наших опытах достигалась воздействием на сердце электрического тока.

Испытывались растворы этилнорантифеина в разведении 1:400 000 до 1:50 000. Во всех опытах испытуемый препарат никакого действия на коронарные сосуды сердца не оказывал.

### Выводы

1. Этилнорантифеин в дозах от 0,5 мг/кг и выше при внутривенном введении кошкам вызывает понижение кровяного давления. Степень понижения кровяного давления находится в зависимости от дозы вещества.

2. Гипотензивное действие этилнорантифеина зависит от непосредственного его влияния на сосудистую стенку.

3. Этилнорантифеин уменьшает амплитуду сокращений изолированного сердца кошки только в концентрации 1:20 000, в меньших концентрациях этот препарат на изолированное сердце не действует.



4. Этилнорантифеин расширяет сосуды изолированного уха кролика.

5. Этилнорантифеин в концентрациях 1:400 000—1:50 000 на коронарные сосуды сердца кошки не действует.

## Глава II

### КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИФЕИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

#### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ АНТИФЕИНА В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

*М. О. Стернин, Г. В. Нилушкова и А. Т. Пулатов*

Из клиники общей хирургии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (зав. — засл. деят. науки, проф. А. В. Смирнов)

В клинике общей хирургии ЛСГМИ препараты группы антифеина применялись у 189 больных, подвергшихся различным хирургическим вмешательствам: торакальным — 18, брюшно-полостным — 171. Возраст больных колебался от 18 до 72 лет. Из них было мужчин — 100 и женщин — 89. Этилнорантифеин применялся у 50 человек в виде 1—1,5%-ного раствора по 1—3 мл подкожно или внутривенно; аллилнорантифеин — у 132 больных в виде 1,5%-ного раствора по 1—2 мл внутривенно или по 2—4 мл подкожно; пропилнорантифеин — у 7 человек в виде 1,5%-ного раствора по 1—2 мл внутривенно.

Эти препараты применялись нами у всех 189 больных с целью премедикации<sup>1</sup> и вводились в дозе от 10 до 45 мг в сочетании со смесью промедола (20—40 мг), атропина (0,5—1 мг) и димедрола (40—60 мг). При этом следует отметить своеобразную закономерность: если антифеины вводились непосредственно перед инъекцией указанных веществ, то седативный эффект не отличался от такового при введении смеси без антифеинов; если антифеины вводились одновременно (в одном шприце) с указанной смесью, то создавалось впечатление, что у многих больных антифеины значительно уменьшали седативный эффект смеси димедрола с промедолом; если же антифеины вводились спустя 2—5 минут после внутривенного введения указанной смеси, то седативный эффект был выражен сильнее, чем при введении промедола с димедолом, но без антифеинов.

<sup>1</sup> В настоящее время число наших наблюдений превышает 220.



Седативное действие, наступавшее при этом, характеризовалось успокоением больных, волновавшихся перед предстоящей операцией, и наступлением полудремотного состояния.

Длительность максимального седативного действия составляла около 25—30 минут. Артериальное давление и пульс после введения антифеинов не претерпевали заметных изменений.

Что же касается дыхания, то было отмечено, что антифеины обладают выраженной способностью стимулировать его.

Усиление дыхания наблюдалось спустя 10—15 секунд после внутривенной инъекции антифеинов и проявлялось в увеличении глубины и частоты дыхательных движений. Частота дыхания после введения антифеинов увеличивалась на 80—100%.

Учитывая это свойство антифеинов, мы использовали их для ликвидации угнетающего действия тиопентала на дыхательный центр. Необходимо, однако, отметить, что предварительное введение в вену антифеинов не предотвращало депрессии дыхания при последующем введении тиопентала. Антифеины эффективно ликвидируют развившуюся депрессию дыхания лишь при инъекции их после тиопентала. Следовательно, антифеины с данной целью пригодны лишь для лечения, но не для профилактики угнетения дыхания.

Поэтому при длительном тиопенталовом наркозе выгодно чередовать введение тиопентала с введением антифеинов. Длительность выраженного стимулирующего действия антифеинов на дыхание (при внутривенном введении) колебалась от 5 до 30 минут. Обращает на себя внимание мягкость действия антифеинов.

Принимая во внимание, что антифеины возбуждают дыхание не только при внутривенном, но и при подкожном введении, а также сведения о их стимулирующем действии на систему гипофиз — кора надпочечников, мы стали использовать их в послеоперационном периоде. Под наблюдением находилось 46 больных, которым антифеины вводились подкожно до 60 мг в день, в первые 1—3 дня после операции. Введение антифеинов в послеоперационном периоде способствовало гипервентиляции легких и наряду с применением других мер профилактики заметно снизило частоту послеоперационных пневмоний среди этой группы больных: из 46 больных пневмония возникла лишь у 4. Кроме того, следует особо отметить, что введение антифеинов слабым больным после тяжелых операций способствовало более гладкому течению послеоперационного периода.

Большой практический интерес представляют на наш взгляд данные, полученные при изучении функции коры надпочечников у 7 наших больных. У этих больных производилось исследование экскреции 17-кетостероидов с мочой и уровня эозинофилов в периферической крови при инъекциях аллилнорантифеина в дозе 60 мг в день (подкожно) в течение 2—3 дней. Наши исследова-



ния у всех больных показали совершенно четкую динамику функции коры надпочечников вне зависимости от возраста и характера заболевания: наблюдалась выраженная тенденция к

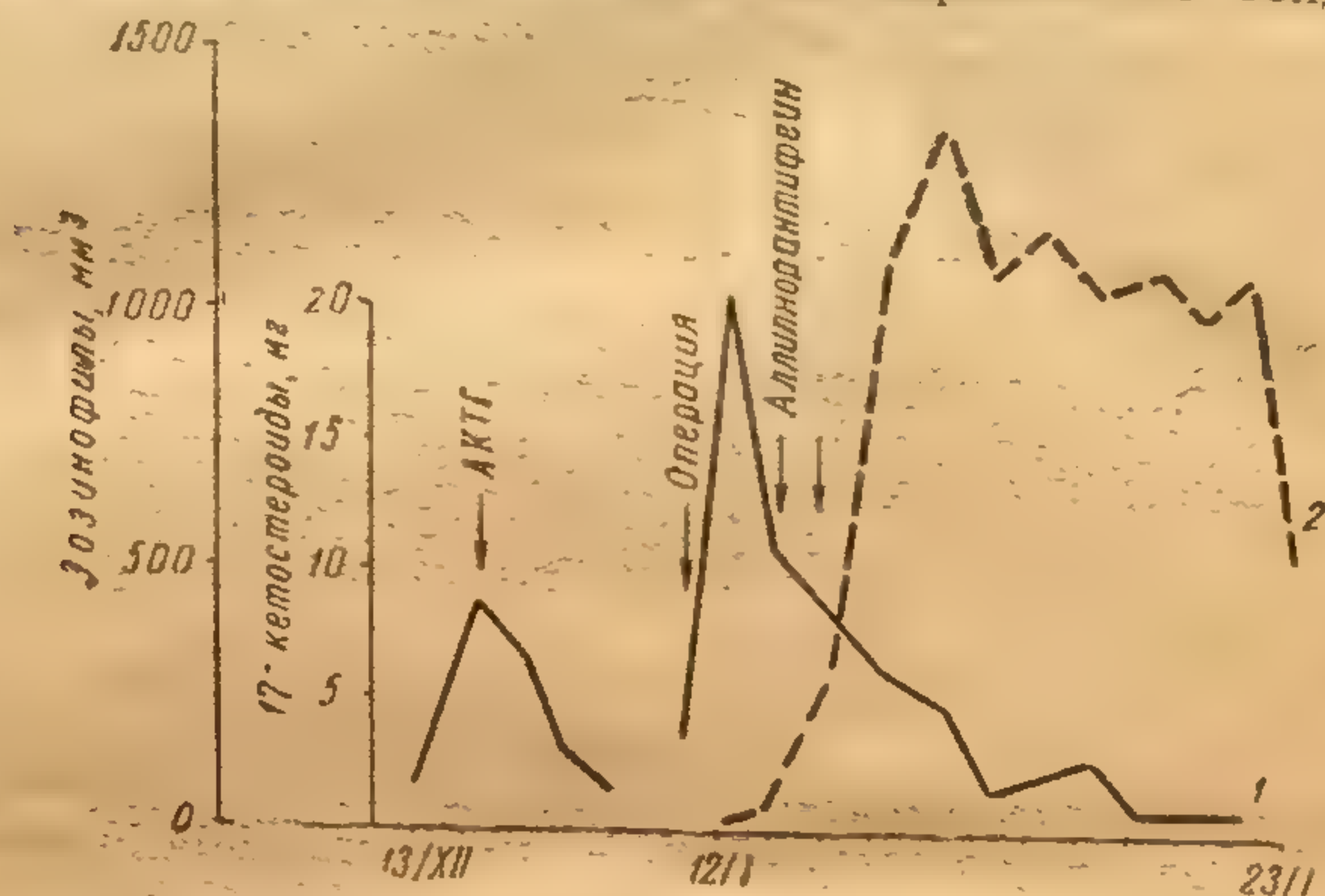


Рис. 1. Влияние аллилнорантифеина, введенного после операции, на динамику экскреции 17-кетостероидов 1 и уровня эозинофилов 2 в крови (больной А., 19 лет, спленэктомия 11/I — у 61).

снижению экскреции 17-кетостероидов, начиная со 2-го дня после первой инъекции аллилнорантифеина с прогрессированием этого снижения до почти полного исчезновения их из мочи к 4—5-му дню.

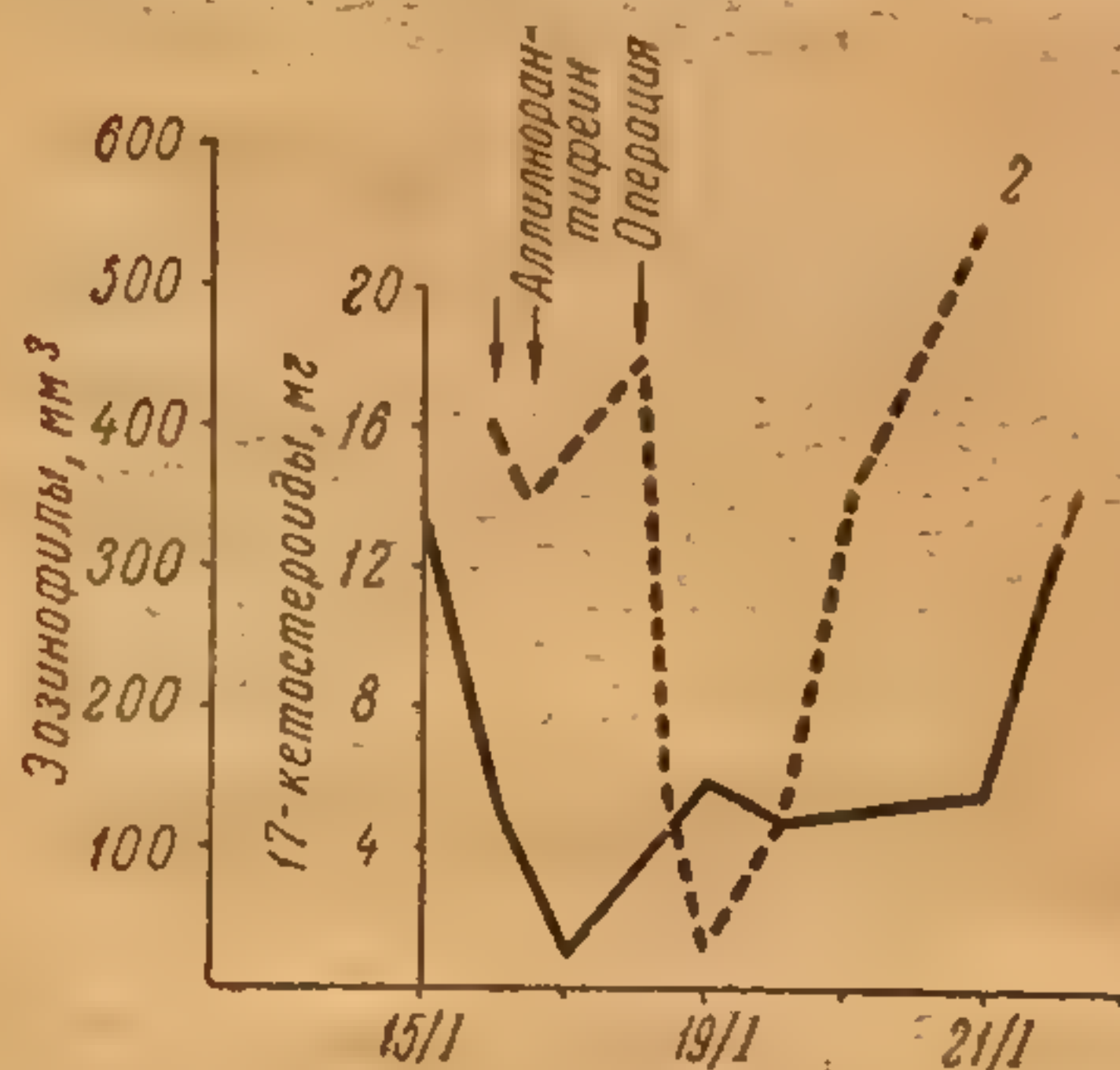


Рис. 2. Динамика экскреции 17-кетостероидов 1 и уровня эозинофилов 2 в крови при введении аллилнорантифеина до операции (больной Г., 55 лет, гастроэнтероанастомоз 18/I 1961).

Уровень эозинофилов в периферической крови, наоборот, имел тенденцию к повышению также со 2-го дня после первой инъекции аллилнорантифеина и превышал исходный уровень в 3—4 раза (т. е. на 300—400%). Высокий уровень эозинофилов держался от 5 до 6—7 дней, а в дальнейшем снижался (рис. 1).

Интересно отметить динамику показателей функции коры надпочечников при инъекции аллилнорантифеина в предоперационном периоде. Начинающийся подъем уровня

эозинофилов резко снижался операционным «стрессом», но эозинофилы не исчезали полностью из периферической крови, как



это наблюдается обычно при операциях, и со 2-го дня после оперативного вмешательства уровень эозинофилов вновь повышался (рис. 2).

Таким образом, наши наблюдения свидетельствуют, что антифеины (аллилнорантифеин) в наших условиях в применяемых нами дозах снижают активность коры надпочечников перед операцией, предотвращают гиперергическую реакцию последних и тем самым дают возможность оперированному организму легче перенести тяжелое хирургическое вмешательство.

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТИФЕИНОВ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ<sup>1</sup>

*Э. Д. Костин*

Из клиники хирургических болезней Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (зав. — засл. деят. науки, проф. П. Н. Напалков)

Необходимость синтеза новых транквилизаторов, нейrolитиков, не отличающихся столь широким спектром действия, который мы наблюдаем у аминазина, является важной проблемой в современной анестезиологии.

В этом отношении большой научный и практический интерес представляют диамиды имидазолдикарбоновой кислоты (антифеины).

Препараты группы антифеина применены нами в сочетании с местной новокаиновой анестезией, перидуральным обезболиванием ксикаином, бенкаином и дикаином, внутривенным тиопенталовым и интубационным наркозом закистью азота и эфиром с миорелаксантами более чем у 500 больных при выполнении операций на органах грудной и брюшной полостей. Антифеины вводились внутривенно по 10—20 мг в виде 1%-ного раствора в количестве до 60—80 мг. Антифеины применялись в связи с их способностью возбуждать дыхательный центр, что сопровождается увеличением глубины дыхания и его частоты. Наряду с этим отмечалась относительная стабилизация уровня артериального кровяного давления, урежение ритма сердца и усиление его сокращений. Перечисленные симптомы являются, на наш взгляд, положительными при выполнении обезбоживания во время операций.

Необходимо учитывать, что антифеины в применяемых нами дозах не обладают обезболивающим, а также противорвотным эффектами. Сочетание антифеинов с анальгетиками, снотворными, наркотиками, нейrolитиками, центральными холинолитиками позволяет усилить и удлинить их седативный и обезбо-

<sup>1</sup> Доложено 1/II 1961 г. на 37-м заседании анестезиологической секции хирургического общества Пирогова.



ливающий эффект. Длительное и частое введение промедола с антифеинами позволяет добиться при выполнении операций глубокого и надежного обезболивания, без токсических проявлений. Вместе с тем, полностью сохраняются реактивность организма, глубокое дыхание, стабильные показатели функции сердечно-сосудистой системы и т. д. К седативному эффекту антифеинов наиболее чувствительны лица молодого возраста.

По возрастающей силе седативного действия препараты располагаются следующим образом: антифеин, этил-, аллил- и пропилнорантифеин. Последние два препарата в основном и применялись при общем обезболивании.

Препараты можно назначать лицам, находящимся в состоянии возбуждения (гипоксия коры головного мозга, послеоперационные психозы, невроз, истерия и т. д.).

Введением антифеинов во время операций в некоторых случаях достигалось предупреждение возникновения шока.

Сочетания антифеинов с наркотиками, снотворными, анальгетиками, аминазином, метилдиазилом вызывают хороший спокойный сон, который прекращается полностью и, как бы внезапно, без каких-либо остаточных явлений депрессии. Сочетание антифеинов с небольшими дозами аминазина позволяет усилить транквилизирующее действие последнего, но вместе с тем устраняет глубокое торможение, связанное с применением аминазина. При различных нейроплегических сочетаниях депрессивное действие препаратов значительно уменьшается благодаря применению антифеинов. Применение антифеинов в больших дозах, свыше 80 мг, сопровождается антидепрессивным действием в области подкорковых образований при сохранении седативного эффекта. Наблюдается активация дыхания и небольшое возбуждение центров блуждающего нерва. Возбуждая гипоталамо-гипофизарную систему, антифеины стимулируют выработку АКТГ, который, в свою очередь, активизирует кору надпочечников с выбросом в кровь глюкокортикоидов (гидрокортизона), повышая тем самым устойчивость организма к шоку.

Сочетание антифеинов с промедолом позволяет добиться достаточно хорошей послеоперационной анальгезии.

Препараты повышают стимулирующее действие коразола и стрихнина. Это обстоятельство позволяет применять их сочетанно при лечении отравлений барбитуратами средней продолжительности действия для возбуждения дыхания и усиления пробуждающего эффекта коразола и стрихнина.

Ценным свойством препаратов является их способность вызывать возбуждение дыхания за счет повышения тонуса дыхательного центра. Это позволило нам применять антифеины: 1) для вводных наркозов барбитуратами, когда, в связи с введением последних, возникает угнетение дыхательного центра;



2) для восстановления нормального объема самостоятельного дыхания после применения в наркозе миорелаксантов недеполяризующего типа. Длительное управляемое дыхание в связи с применением курареподобных препаратов приводит к снижению тонуса дыхательного центра. После прекращения действия миорелаксантов введением антифеинов мы достигаем возбуждения дыхательного центра, способствующего быстрому восстановлению полноценного дыхания. Применение коркония в подобных случаях не оправдано, так как препарат возбуждает дыхание благодаря своему периферическому действию. Сочетание введения коркония с антифеинами значительно усиливает аналептический эффект каждого препарата. Антифеины не противодействуют курареподобным веществам в их способности выключать самостоятельное дыхание; 3) для снятия угнетающего действия анальгетиков (морфина, пантопона, омнопона и больших доз — 60 мг — промедола) на дыхание при их внутреннем введении; 4) для уменьшения угнетения дыхания, вызываемого аминазином и большими дозами метилдиазила; 5) для возбуждения дыхания в связи с уменьшением дыхательной поверхности легких (пневмоторакс, ателектаз, положение больного на боку, на валике и т. д.); 6) для профилактики и лечения послеоперационных пневмоний.

При введении антифеинов хорошая легочная вентиляция сохраняется в течение суток. Трахеальный рефлекс несколько повышается, и больные способны самостоятельно и легко откашливать мокроту.

В патогенезе клинической смерти большинством авторов отмечено первичное выключение функции дыхания, и лишь затем — сердечной деятельности. Применение антифеинов позволяет добиться поразительной стабильности дыхания, несмотря на многочисленные неблагоприятные внешние воздействия, связанные с основным заболеванием, обезболиванием, операцией и т. д., способные привести к возникновению апноэ: в течение операции, как правило, не изменяется глубина, частота, ритм дыхания и тонус дыхательного центра, который как бы ограждается от различных влияний антифеинами. Применение последних позволяет организму повысить порог переносимости факторов, вызывающих депрессию дыхания, и создать относительную устойчивость к возникновению клинической смерти.

При применении больших доз антифеинов, способных вызвать кумуляцию, антидепрессивное (возбуждающее) действие препаратов снимается внутривенным введением промедола.

Отсутствие у препаратов большой токсичности и многие положительные стороны связанные с их применением позволяют широко рекомендовать их в анестезиологии.



## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АНТИФЕИНА В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

*С. С. Мнухин и Ф. И. Случевский*

Из клиники психиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института (зав. кафедрой — проф. С. С. Мнухин) и 3-й психиатрической больницы г. Ленинграда (глав. врач — Н. Д. Булкин)

В поисках новых лекарственных веществ, пригодных для лечения душевных заболеваний, плохо поддающихся всем известным в психиатрической практике терапевтическим методам, психиатрическая клиника Ленинградского педиатрического медицинского института проводила испытание, помимо препарата метилдиазила, также и препарата антифеина. Экспериментальная терапия осуществлялась на базе 3-й психиатрической больницы г. Ленинграда. Всего подверглось лечению 14 больных. Препарат назначался, в соответствии с инструкцией, в дозах 0,1—0,2 по 2—3 раза в день, внутрь или парентерально в виде 0,5%-ного раствора. Курс лечения, в среднем, продолжался от десяти дней до одного месяца. С учетом фармакологической оригинальности этого препарата, своеобразия его избирательного действия на различные отделы центральной нервной системы для лечения антифеином подбирались больные с мягкими и вместе с тем весьма резистентными в отношении различных лечебных средств формами невро-психических расстройств. Из 14 больных у 9 было астено-депрессивное состояние различного генеза, у 2 больных — гипоманиакальный синдром, у 2 больных — галлюцинаторно-бредовой синдром и у одного больного — кататонический синдром.

Клиническое использование антифеина показало его малую токсичность, отсутствие при его применении побочных явлений и кумулятивных свойств. Это подтверждается отсутствием изменений со стороны внутренних органов, вегетативных функций и данных лабораторных исследований, даже при продолжительном применении антифеина.

Из 9 больных с астено-депрессивным синдромом при лечении антифеином у 4 наблюдалось отчетливое улучшение в психическом состоянии. У 2 из этих больных отмечалось смягчение глубины депрессивного состояния и даже появление эпизодов некоторой эйфории в процессе лечения. У одной больной наблюдался полный выход из состояния вялости, заторможенности и последующий быстрый переход в противоположное состояние маниакального возбуждения. Наконец, у одной больной наблюдалось полное выздоровление. Следует отметить, что последняя больная, через несколько месяцев вновь находившаяся в больнице, в связи с рецидивом болезни, была повторно успешно лечена антифеином. У 4 больных с депрессивным синдромом изме-



нений в состоянии не было, а у одной больной наблюдалось обострение в состоянии с нарастанием тревоги и актуализацией болезненных переживаний.

У 2 больных с гипоманиакальным синдромом и одного больного с кататоническим синдромом изменений в психическом состоянии не было.

Из 2 больных с галлюцинаторно-бредовым синдромом у одной изменений в состоянии не наблюдалось, у второй в процессе лечения отмечалось уменьшение явлений речевой спутанности и снижение интенсивности бредовых переживаний.

Для иллюстрации полученного положительного эффекта при применении антифеина у больных с явлениями астено-депрессивного синдрома приводим две краткие выдержки из истории болезни.

Больная М., 1914 г. рождения. Находилась в 3-й психиатрической больнице г. Ленинграда с 27/IV 1959 г. по 4/XI 1959 г. с диагнозом постэнцефалического психоза с чередованием синдромов.

Из анамнеза известно: росла и развивалась правильно, имеет среднее образование. Во время Великой Отечественной войны была в г. Ленинграде, где перенесла тяжелую дистрофию и ряд психотравм. С 1947 г. страдает гипертонической болезнью, в этом же году появились нарушения менструального цикла. В декабре 1956 г. у больной развился остеомиелит левой голени. В феврале 1957 г. на фоне остеомиелита появились психические нарушения в форме тревожно-бредового синдрома. Тогда же впервые находилась в психиатрической больнице; была выписана с улучшением. В дальнейшем неоднократно стационарировалась в психиатрической больнице, то в тревожно-ступорозных, то в эйфорических состояниях. За месяц до настоящей госпитализации появилась тревога, затем вялость, сниженное настроение.

Психическое состояние: ориентировка не нарушена. Вяла, малоподвижна. Настроение снижено, вместе с тем подозрительна. Своих переживаний полностью не раскрывает. Астенизирована. В беседе истощаема, быстро становится раздражительной. С окружающими мало общительна, бездеятельна.

Неврологически: асимметрия лица, симптом Хвостека слева. Других очаговых неврологических симптомов не выявлено.

Соматически: остаточные явления остеомиелита левой голени. Внутренние органы и данные лабораторных исследований без отклонений от нормы.

Многообразные лечебные мероприятия не дали существенных изменений в состоянии больной. С 13/V 1959 г. начата терапия антифеином. Уже в течение первых дней применения препарата наметилось изменение в состоянии больной, она стала живее, общительнее, охотнее беседовала с врачами. Затем включилась в трудовые процессы, охотно участвовала в коллективных мероприятиях отделения. Полностью исчезла вялость, заторможенность, сниженный фон настроения. В таком состоянии больная находилась в течение 2 недель, затем стало заметно нарастать состояние маниакальной экзальтации, переросшее в дальнейшем в картину выраженного маниакального возбуждения.

Больная Т., 1901 г. рождения. Находилась в 3-й психиатрической больнице г. Ленинграда с 25/IV 1959 г. по 10/VII 1959 г. с диагнозом маниакально-депрессивного психоза /депрессивная фаза/.

Из анамнеза известно, что росла и развивалась правильно. Имеет среднее образование. Никаких тяжелых соматических заболеваний в течение жизни не переносила. Психически больна с 23 лет. Ежегодно переносит



депрессивное состояние. В течение последних лет приступы стали более продолжительными и тяжелыми. Перед настоящей госпитализацией постепенно нарастало сниженное настроение, тревожность.

Психическое состояние: полностью ориентирована. Галлюцинаторных переживаний не обнаруживает. Настроение снижено, тревожно. Мечется по палате, высказывает идеи самообвинения, бредовые идеи ипохондрического содержания. Требуется ей что-нибудь «сделать». Высказывает суицидные мысли.

Неврологически: симптомов органического поражения головного мозга не выявлено.

Соматически: внутренние органы и данные лабораторных исследований без существенных отклонений от нормы.

Различные формы терапии, в том числе и электросудорожная (4 сеанса) и терапия метилдиазилом, не внесли существенных изменений в картину состояния больной. 2/VII 1959 г. больной начата терапия антифеином. В течение недели больная полностью вышла из психотического состояния.

Больная Т. повторно поступила в больницу по поводу очередного депрессивного состояния. 1/XI 1959 г. с 12/XI 1959 г. была начата терапия антифеином и уже 25/XI 1959 г. была выписана в состоянии полного выздоровления.

Приведенные примеры, как нам представляется, иллюстрируют заметный сдвиг в состоянии некоторых депрессивных больных при применении антифеина. Кажущийся парадоксальным факт благотворного влияния антифеина — вещества, угнетающего корковую деятельность, на депрессивных больных находит известное подтверждение литературных данных о влиянии тонизирующих веществ при лечении депрессивных состояний. Действительно, при некоторых депрессивных состояниях тонизирующие вещества (кофеин, фенамин) не только не облегчают состояние угнетенных и заторможенных депрессивных больных, но, наоборот, обостряют болезненные переживания, вызывая ухудшение в их состоянии.

Приведенные наблюдения представляют интерес также в плане особой актуальности поисков новых антидепрессивных средств, тем более, что если в настоящее время психиатрическая наука располагает значительными возможностями в борьбе с различными формами возбуждения, то возможности борьбы с состоянием заторможенности, вялости, апатии до настоящего времени остаются все еще весьма ограниченными.

Приведенные материалы не могут служить основанием для каких-либо окончательных выводов. Они свидетельствуют, однако, о целесообразности дальнейшего испытания препарата антифеина в психиатрической клинике, особенно при лечении вяло текущих и плохо поддающихся лечению астено-депрессивных состояний, а также состояний вялости, заторможенности, бездеятельности. Этот факт является актуальным в свете настойчивых поисков подобного рода лекарственных веществ для психиатрической практики и их экспериментального изучения.



# ПРИМЕНЕНИЕ АНТИФЕИНОВ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КАК СЕДАТИВНЫХ СРЕДСТВ И СРЕДСТВ, ПОТЕНЦИРУЮЩИХ ДЕЙСТВИЕ СНОТВОРНЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СНОМ

*Л. Ф. Акаловская, О. М. Туркевич, С. Н. Зелинский и  
Е. Н. Куцуруба*

Из Киевской психоневрологической больницы им. акад. И. П. Павлова  
(глав. врач — П. Н. Лемехов, научн. рук. — проф. И. А. Полищук)

В Киевской психоневрологической больнице имени академика И. П. Павлова в 1959—1960 гг. проводилось клиническое испытание антифеина, который был применен у 18 больных женщин с разными психическими заболеваниями при состоянии возбуждения, тревоги. У другой части больных мы применяли указанный препарат при лечении длительно-прерывистым сном для потенцирования действия снотворных барбитуратов.

В первом случае больные получали препарат (в порошке) по 0,1×3 раза в день без других лекарственных веществ; во втором случае — по 0,1×3 раза в день одновременно с дачей снотворных.

Как успокаивающее средство, антифеин применялся у 6 больных. Двое из них находились в состоянии возбуждения; у одной больной была шизофрения (параноидно-ипохондрическая форма), у другой — прогрессивный паралич, протекавший с резкой эмоциональной лабильностью и раздражительностью, с склонностью к агрессии. У этих двух больных в течение многих месяцев состояние возбуждения не удавалось купировать ни обычными седативными средствами, ни аминазином. При применении антифеина в указанных дозах отмечался выраженный седативный эффект: и на протяжении 15-дневного лечения и спустя некоторое время после лечения больные оставались спокойными и упорядоченными в своем поведении.

У остальных 6 больных с тревожно-депрессивным синдромом (у 2 больных с невротическим состоянием, у 3 с депрессивной фазой маниакально-депрессивного психоза и у 1 с артериосклерозом головного мозга) антифеин вызывал выраженное успокоение ночного сна после приема снотворного (до применения антифеина больные спали после приема снотворного в этих же дозировках меньше, и сон их был поверхностный).

Для иллюстрации приведем краткую выписку из одной истории болезни.

Больная Э., 50 лет, поступила в больницу 17/VI 1959 г. с диагнозом: реактивный психоз, тревожно-депрессивный синдром. Из анамнеза известно, что по характеру неуравновешенна, впечатлительна, мнительна. В 1958 г. оперирована по поводу зоба. Психическое заболевание развилось вскоре после операции в связи с психотравмой (внезапное заболевание мужа, кото-



рый был стационарирован в психоневрологическую больницу). Больная стала тревожной, плохо спала, боялась, что вся ее семья погибнет, что дети обречены на психические заболевания. В отчаянии пыталась покончить с собой, после второй попытки (порезала себе вены на руках и шее) была стационарирована в нашу больницу.

В больнице — подавленное настроение и тяжелая тревога. Создавшуюся ситуацию переносит крайне болезненно. Считает себя виновной в том, что случилось, в том, что она стала «грузом для детей». Отказывается от свиданий с мужем и сыном. Ничем не может заняться; все время мечется, спит только после снотворных. Лечение аминазином переносила очень тяжело, эффекта от него не наблюдалось. Небольшое временное облегчение испытывала после приема опия. Такое состояние у больной продолжалось на протяжении года. С 20/IV по 15/V 1960 г. проведено лечение антифеином (антифеин больная получала в порошке по 0,1 г 3 раза в день); на ночь дополнительно назначался нембутал (0,1). С первых же дней настроение у больной улучшилось, она перестала испытывать тревогу; ночью стала дольше и крепче спать; постепенно начала включаться в жизнь клиники, охотно читала. После отмены антифеина хорошее настроение продолжалось еще около двух недель. Затем тревога усилилась вновь, но, к сожалению, лечение не могло быть повторено из-за отсутствия препарата.

Восьми больным при проведении курса лечения длительно-прерывистым сном антифеин давали на протяжении 10—18 дней (в среднем 15 дней) вместе со снотворными — амитал-натрием и этаминалом. Данные наблюдений приводим в таблице.

Как видно из таблицы, при одновременной даче снотворных с антифеином мы имели возможность в некоторых случаях снизить дозу снотворных в среднем в два раза, так как и эта доза вызывала достаточный снотворный эффект. Сон как дневной, так и ночной удлинялся; после отмены антифеина для сохранения такого же эффекта дозу снотворных приходилось снова повышать.

Применение антифеина при проведении лечения сном

Фамилия больной	Диагноз	Без антифеина			С антифеином по 0,1 на прием		
		снотворное	доза на прием	колич. часов сна в сутки	снотворное	доза на прием	колич. часов сна в сутки
В.	Реактивный психоз	Амитал-натрий	0,3	13	Амитал-натрий	0,1	14—15
Т.	То же	То же	0,2	14—15	То же	0,2	16—18
Е.	» »	» »	0,3	10—13	» »	0,1	13—14
Г.	Шизофрения	Этаминал	0,2	8—10	Этаминал	0,2	12—17
Г.	То же	То же	0,3	6—8	То же	0,2	14
Г.	Послеинфекционный психоз	» »	0,2	10—13	» »	0,1	14—16
Ш.	Реактивный психоз	» »	0,2	10—13	» »	0,1—0,2	14—16
Б.	Шизофрения	» »	0,2	10—13	» »	0,2	16



Для иллюстрации приведем краткую выписку из истории болезни.

Больная В., 35 лет, поступила в больницу 12/IX 1958 г. повторно. Диагноз: шизофрения в ипохондрической форме. Психически заболела еще в 1953 г.: появились мысли, что к ней плохо относятся, испытывала слуховые и зрительные галлюцинации. В 1954 г. лечилась в Минской психиатрической больнице, с 1957 г. лечится в нашей больнице. Последнее поступление вызвано ухудшением в состоянии: стала тревожна, перестала ночью спать, плохо ела, высказывала бредовые идеи воздействия и преследования.

В больнице: аутична, тревожна, высказывает бредовые идеи преследования, воздействия, бред ипохондрического содержания. Заявляла, что у нее «искусственная душа», что внутри у нее «маленький комочек, который руководит ее поступками и сном». Предыдущим лечением у нее создана «корочка» на мозгу, которая теперь разрушена. Больная была крайне возбуждена, не удерживалась в постели, все время ходила, стонала. Такое состояние наблюдалось и ночью. Во время лечения аминазином (получила 15,0) наблюдался только слабо выраженный и временный эффект.

С 29/IV по 18/V 1959 г. проведено лечение длительно-прерывистым сном. Лечение проводилось с одновременным назначением антифеина по 0,1 и амитал-натрия по 0,2 × 3 раза в день. Больная во время лечения стала значительно спокойнее; отмечала, что у нее исчезла потребность в непрерывном хождении, исчезла ажитация, стала спать до 16—18 часов в сутки. После отмены лечения антифсином больная оставалась спокойной, и поведение было упорядоченным. После последующего применения аминазина уже в малых дозах больная была выписана в хорошем состоянии домой.

У двух больных с расстройством сна (бессонница) при депрессивной фазе маниакально-депрессивного психоза антифеин был назначен вместе со снотворными для потенцирования их только на ночь. Однако через 5 дней он был отменен, так как не давал желаемого эффекта.

Во время дачи атифеина каких-либо осложнений или побочных явлений у больных не отмечали.

Изменений со стороны крови, мочи отмечено не было. Кровяное давление оставалось обычным для каждой больной.

Этилнорантифеин был применен у 20 психических больных женщин в возрасте от 32 до 72 лет при следующих психических заболеваниях: а) маниакально-депрессивный психоз (депрессивная фаза) — 11 человек, б) пресинильный психоз — 7 человек, в) тиреоидный психоз — 1 человек, г) склероз сосудов головного мозга с депрессивным синдромом — 1 человек и с затянувшимся реактивным ступором — у 1 больной.

До назначения препарата больные уже лечились различными методами с применением марселида, тофранила, аминазина, гипогликемических доз инсулина, но без должного эффекта.

Этилнорантифеин вводился в 1,5—2%-ом растворе, в дозах от 15—20 мг до 40—60 мг на инъекцию, 2 раза в день. Курс лечения длился от 14 до 35 дней.

В результате применения этилнорантифеина было установлено, что у больных с тревогой, ажитацией, психомоторным воз-



буждением на 3—4-й день наступало успокоение. На 5—9-й день улучшался аппетит, ночной сон, причем наблюдалось потенцирование действия снотворных средств. Если до лечения больные ночью не засыпали после приема 0,3 этаминала, то в процессе лечения этилнорантифеином у них наступал сон уже после приема 0,1 этаминала.

У 10 больных с депрессивным синдромом нами было проведено исследование функциональной активности коры надпочечников. Производилось определение в моче нейтральных 17-кетостероидов (модифицированная методика Дректера) и 17-гидроксикортикостероидов (17-ОНКС) по методике Портера и Сильбера. Моча исследовалась два раза до начала применения этилнорантифеина, а затем 2—3—4 раза во время лечения. Количество 17-кетостероидов у пяти обследованных больных находилось в пределах нормы (7—13 мг), у одной — было повышенным (М. — 17,8 мг), а у остальных четырех было очень низким (3,6—6,8 мг).

Выделение кортикостероидов (17-ОН-КС) было повышено у 2, находилось в пределах нормы у 3 и понижено у 5. Таким образом, как по выделению 17-КС, так и по выделению 17-ОН-КС функциональная активность коры надпочечников у данных больных характеризовалась преимущественно нормальными и пониженными показателями. Уместно, однако, подчеркнуть, что характеристика функциональной активности коры надпочечников по данным выделения 17-кетостероидов не всегда совпадает с характеристикой, установленной по выделению 17-оксикортикостероидов. Так, у больной Д. 17-КС были в норме, а кортикостероиды — повышены, а у больной Б. низкое выделение 17-КС (4,5 мг) сочетается с высоким содержанием в моче кортикостероидов, превышающих норму почти в два раза. Следовательно, у некоторых больных изменения андрогенной и глюкокортикоидной функции коры надпочечников происходит неодинаково.

По нашим данным, у депрессивных больных стимулирующий эффект этилнорантифеина проявился лишь у части больных. Так, из 10 больных заметно увеличилось выделение 17-кетостероидов у 5, а кортикостероидов — только у 3. Подавляющее число этих больных до лечения имело пониженное выделение стероидных гормонов (К-я, Б-к, Б-ч, Я-к, А-д). У части из этих больных стимулирующий эффект был отмечен лишь в начале лечения.

У некоторых больных было отмечено снижение функциональной активности коры надпочечников под влиянием этилнорантифеина. Это наблюдалось у 3 больных с повышенным начальным выделением 17-КС (Ш-ко, М-я, Д-ч) и у 3 с повышенным выделением кортикостероидов. В результате лечения выделение с мочой этих стероидов снизилось.



У отдельных больных более или менее заметных и стабильных изменений в выделении кортикостероидов и 17-кетостероидов не произошло (П-х, Я-к — 17-ОНКС, М-о — 17-КС).

Суммируя все вышесказанное, можно прийти к заключению, что лечение депрессивных больных этилнорантифеином оказывает влияние на гипофизарно-адреналовую систему больных, выражающееся нормализацией количественного выделения экскретируемых гормонов. Поскольку у наших больных до лечения превалировало нормальное и пониженное выделение 17-кетостероидов и особенно кортикостероидов, то действие этилнорантифеина в отношении коры надпочечников было направлено преимущественно в сторону ее стимуляции.

Важным, нам кажется, является то, что у наиболее тяжело и длительно болевшей П-х под влиянием лечения не произошло существенных сдвигов ни в выделении 17-кетостероидов и кортикостероидов, ни в клиническом состоянии больной. Проведенная функциональная проба с нагрузкой АКТГ, хотя по эозинопенической реакции была положительной, но увеличение выделения 17-кетостероидов было незначительное (от 8,3 до 10,4 мг), а кортикостероидов совсем не изменилось.

Мы уже указывали выше, что между количеством выделения 17-кетостероидов и кортикостероидов до лечения у отдельных больных была обнаружена диссоциация. У некоторых больных и под влиянием лечения динамика выделения 17-КС и 17-ОН-КС у депрессивных больных была различна. Особенно демонстративно это проявлялось у больной Б-к, у которой этилнорантифеин вдвое увеличил в моче количество 17-кетостероидов (от 4,5 до 9,0) и одновременно уменьшил выделение кортикостероидов в 3 раза (от 10,56 до 3,35 мг).

Аналогичное действие этилнорантифеин оказывал и на сердечно-сосудистую систему (прослежено у 11 больных). Он нормализовал пульс, кровяное давление, улучшал состав белой и красной крови.

Побочные действия после этилнорантифеина наблюдались у 4 больных, у 3 — сердцебиение, у 1 — тошнота, рвота (при дозах 60—90 мг на инъекцию).

Осложнений при лечении препаратами группы антифеина не наблюдалось.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонов В. Г. Журн. невропатол. и психиатр., 1956, 26, 2, 94.
2. Александрова А. Е. Фармакол. и токсикол., 1959, 3, 229.
3. Аничков С. В. Неврол. вестн. Казань, 1914, 21, 3, 861.
4. Аничков С. В. Русск. физиол. журн., 1924, 6, 4, 5, 6, 85.
5. Аничков С. В. Русск. физиол. журн., 1927, 8, 1—2, 67.
6. Аничков С. В. Физиол. журн. СССР, 1951, 37, 1, 28—34.
7. Аничков С. В. В кн.: Новые лекарственные средства в эксперименте и клинике. Л., ЛСГМИ, 1958, 5—15.
8. Аничков С. В. В кн.: Избирательное действие лекарственных веществ на центральную нервную систему, Л., Медгиз, 1958, 5—15.
9. Аничков С. В. Ежегодник ИЭМ АМН СССР, 1958, 153.
10. Аничков С. В. Материалы VIII всесоюзн. конф. фармакол. Тез. докл. Тбилиси, 1960, 5—7.
11. Аничков С. В. Фармакол. и токсикол., 1960, 33, 3, 194—199.
12. Аничков С. В. Ежегодник ИЭМ АМН СССР, Л., 1960.
13. Аничков С. В., Беленький М. Л. Учебник фармакологии, Л., Медгиз, 1954.
14. Аничков С. В., Бородин Ю. С. Вестн. АМН СССР, 1959, 1.
15. Аничков С. В., Гребенкина М. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1946, 22, 3, 28.
16. Аничков С. В., Денисенко П. П. Находится в печати. 4, 5, 19, 1959.
17. Аничков С. В., Поскаленко А. Находится в печати.
18. Аносов Н. Н. Врач. дело, 1957, 5.
19. Анохин П. К. Внутреннее торможение как проблема физиологии. М., 1958.
20. Анохин П. К. Журн. высш. нерв. деят., 1959, 9, 4, 489.
21. Арбузов С. Я. Тез. докл. научн. конф. по проблемам: восстановит. и компенсат. процессы при лучевой болезни. 1960, 7—9.
22. Арбузов С. Я., Барышников И. И., Генералов В. И., Мухин Е. А. Тр. Всесоюзн. конф. по мед. радиол. Клиника и терапия лучевой болезни. М., Медгиз, 1957, 71.
23. Асратян С. Н. Фармакол. и токсикол., 1954, 18, 6, 18—21.
24. Балакшина Л. М. Тр. физиол. ин-та ЛГУ, 1936, 17, 61.
25. Бам Л. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1939, 7, 2—3, 179.
26. Бам Л. А. Тр. физиол. лаборат. им. И. П. Павлова, 14, изд., АН СССР, М. — Л., 1948, 149.
27. Барышников И. И., Виноградов В. М., Никифоров М. И. и др. Журн. высш. нервн. деят., 1956, 6, 6, 181.
28. Болдырев В. Н. Периодическая работа пищеварительного аппарата при пустом желудке. Дисс., СПб, 1904.
29. Болдырев В. Н., Аничков С. В. Харьковский мед. журн., 1914, 17, 5, 419.
30. Белоус А. А. Действие некоторых ядов на секрецию задней доли гипофиза. Автореф. дисс. Л., 1947.



31. Бородкин Ю. С. Ежегодник ИЭМ АМН СССР, Л., 1958.
32. Бородкин Ю. С. Материалы 7-й Всесоюзн. конф. фармакол. Тез. докл., Харьков, 1958.
33. Бородкин Ю. С. Журн. фармакол. и токсикол., 1959, 1.
34. Бородкин Ю. С. 18-е совещ. по пробл. в. н. д. Тез. докл., Л., 1958.
35. Бородкин Ю. С. Влияние на ц. н. с. производных имидазол-дикарбоновой кислоты. Автореф., дисс., Л., 1959.
36. Бородкин Ю. С. Тез. докл. на научн. конфер., посвящ. фармакол. и клинич. примен. транквилизаторов. Л., 1960.
37. Бородкин Ю. С. Ежегодник ИЭМ АМН СССР, Л., 1960.
38. Бородкин Ю. С., Виноградова Н. В. Материалы VIII Всесоюзной конференции фармакологов. Тбилиси, 1960.
39. Быков К. М. Кора головного мозга и внутренние органы. Медгиз, 1947.
40. Вальдман А. В., Иванова З. Н. и др. В кн.: Научн. конф., посв. фармакол. и клин. применению транквилизаторов. Тез. докл., Л., 1960, 6.
41. Войткевич А. А. В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М., Медгиз, 1960, 48.
42. Воликов А. А. Вестн. хир. им. Грекова, 1959, 6, 101—109.
43. Воробьев С. П. В кн.: Избирательное действие лекарственных веществ на центральную нервную систему, Л., Медгиз, 1958, 93.
44. Гаккель Л. Б. Конф. по теорет. обоснов. и клин. применению ганглиоблокаторов, Л., 1957.
45. Гаккель Л. Б., Журавлева М. И., Павлова Е. Н. Тес. научн. конф., посв. фармакол. и клин. применению транквилизаторов. Л., 1960, 11.
46. Гамбашидзе Н. В. Тр. Ин-та клин. и экспер. кардиологии АН Груз. ССР, 1953, 2, 511—517.
47. Глин Д. Х. Кортизонотерапия. М., Медгиз, 1960.
48. Голиков С. Н. В кн.: Тез. докл. совещ. по проблемам связи между структурой и действием лекар. вещ. Тарту, 1956, 27.
49. Голиков С. Н. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 2, 38—41.
50. Голяховский Н. В. Фармакол. и токсикол. 1948, 11, 1, 8.
51. Гребенкина М. А. Физиол. журн. СССР, 1948, 34, 3, 393.
52. Гринберг Ф. Л. Журн. прикл. химии, 1940, 13, 10, 1461—1463.
53. Денисенко П. П. Тез. и реф. докл. 18-го совещ. по проблемам высш. нервн. деят., Л., 1958, в. 1, 45.
54. Денисенко П. П. Ганглиолитики. Л., Медгиз, 1959.
55. Денисенко П. П. 9-й Всесоюзн. съезд физиол., биохим. и фармакол. Минск, 1959, т. 3.
56. Денисенко П. П. Ежегодник ИЭМ, Л., 1959, 213.
57. Денисенко П. П. Вестник АМН СССР, 1960, 2, 20.
58. Денисенко П. П. Материалы 1-й конф. по физиол., биохим. и фармакол. ретикулярной формации. М., 1960.
59. Денисенко П. П. III конф. по вопр. электрофизиол. нервн. системы. Киев, 1960, 146.
60. Денисенко П. П. Фармакол. и токсикол. 1960, 3, 206.
61. Денисенко П. П. Бюлл. экспер. биол. и мед. 1960, 6, 70.
62. Денисенко П. П. Тез. докл. научн. конф., посв. фармакол. и клин. применению транквилизаторов. Л., 1960, 12.
63. Денисенко П. П. Тез. и реф. докл. XIX совещ. по пробл. высш. нервн. деят. Л., 1960, в. 1.
64. Денисенко П. П. В кн.: Шок и терминальные состояния. Л., Ин-т скорой помощи, 1960, 111.
65. Денисенко П. П. Ежегодник ИЭМ за 1959 г. Л., ИЭМ, 1960, 62.
66. Денисенко П. П. Физиол. журн. СССР, 1961, 47, 2, 160.
67. Денисенко П. П. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1961, 3.
68. Денисенко П. П. Вестн. хир. им. Грекова, 1961, 4.
69. Денисенко П. П. Физиол. журн. СССР, 1961, 47, 5.
70. Денисенко П. П. Журн. высш. нервн. деят., 1961,



71. Денисенко П. П. Фармакол. и токсикол. 1961.
72. Дьяченко П. К., Виноградов В. М. Вестн. хир. им. Грекова, 1957, 11, 48—58.
73. Жоров И. С. В кн.: Симпозиум по применению нейроплегии в анестезиологии. Тез. докл., М., 1960, 3.
74. Жоров И. С. Акуш. и гин., 1960, 4, 3.
75. Журавлев И. Н. Тез. докл. 3-го совещ. по физиол. пробл., Л., 1938, 42.
76. Зайдлер Я. И. Фармакол. и токсикол., 1960, 3, 272.
77. Зак К. П. Пробл. эндокринол. и гормонотерап., 1959, V, 3, 65.
78. Закривидорога С. И. Материалы к фармакодинамике барбитуратов и вопросы смешанного и комбинированного действия их с некоторыми веществами. Автограф. дисс., Саратов, 1944.
79. Збуржинский В. К. Фармакол. и токсикол., 1953, 3.
80. Збуржинский В. К. Ежегодник ИЭМ АМН СССР, 1960.
81. Зеймаль Э. В. Бюлл. exper. биол. и мед., 1955, 30, 1, 42.
82. Зислина Н. Н. Электрофизиологическое исследование функционального состояния мозга нормальных детей и олигофренов методом ритмичных световых раздражений. Автореф. дисс., М., 1957.
83. Игнатьева М. А. Тр. юбил. научн. сессии, посв. 50-летию со дня основания института. Л., 57, 1958.
84. Ильюченко Р. Ю. Журн. высш. нервн. деят., 1957, 7, 2, 254.
85. Ильюченко Р. Ю. Патол. физиол. и exper. тер., 1959, 4, 26.
86. Ильюченко Р. Ю., Машковский М. Д. В кн.: 9-й съезд Всесоюзн. об-ва физиол., биохим. и фармакол. Минск, 1959, 2, 123.
87. Ильюченко Р. Ю., Машковский М. Д. Фармакология и токсикология. В печати.
88. Исакова П. П., Калинина А. М., Молоткова И. А., Павлова Е. Н. Конф. по теор. обоснованию и клин. прим. ганглиоблокаторов. Л., 1957.
89. Исаченко В. Б. Тез. докл. конф. по фармакол. и клин. прим. транквилизаторов, Л., 1960.
90. Калерева И. Н., Сперанская Е. Н. Бюлл. exper. биол. и мед., 1948, 25, 3, 191—194.
91. Кахана М. С., Желенкевич А. Е. Бюлл. exper. биол. и мед., 1954, 37, 4, 23.
92. Кац А. М. Избирательное действие лекарственных веществ на центральную нервную систему, Медгиз, Л., 1958, 191.
93. Кисель З. М. Русск. физиол. журн., 1924, 7, 243.
94. Козьмин В. Пробл. эндокринол. и гормонотерап., 1960, 6, 3, 12.
95. Копылов А. Г. Вестн. ЛГУ, 15, сер. биол., 1957, В. 3, 86.
96. Котляревский Л. И. Журн. высш. нервн. деят., 1951, 5, 753.
97. Кравков Н. П. Основы фармакологии, Пг., 1918.
98. Крылов С. С. Физиол. журн. СССР, 1955, 41, 4, 52, 575—581.
99. Крылов С. С. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 3, 21.
100. Куприянов П. А., Уваров Б. С. Exper. хир., 1956, 1, 5—17.
101. Куприянов П. А., Уваров Б. С., Шанин Ю. Н. Вест. хир. им. Грекова, 1959, 5, 3—10.
102. Куприянов П. А., Виноградов В. М., Уваров Б. С., Шанин Ю. Н., Мещеряков Н. Н. Вестн. хир. им. Грекова, 1960, 4, 85.
103. Ларина М. А. Пробл. эндокринол. и гормонотерап., 1960, 4, 6, 14—17.
104. Либерман С. С. В кн.: Тез. докл. совещ. по пробл. связи между структурой и действием лекарств. вещ-в. Тарту, 57, 1956.
105. Лукомская Н. Я. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ, Л., 1957, 65, 73, 189.
106. Майорчик К. Е. В кн.: III конф. по вопр. электрофизиол. нервн. системы. Тез. докл., Киев, 1960, 252.
107. Малыгина Е. И. Материалы VII Всесоюзн. конф. фармакол., Харьков, 1958, 93—94.



108. Машковский М. Д. Лекарственные средства, М., 1960.
109. Машковский М. Д., Ильюченко Р. Ю. III конф. по вопр. электрофизиол. нервн. системы. Киев, 1960, 268.
110. Машковский М. Д., Ильюченко Р. Ю. Журн. невропатол. и психиатр. В печати.
111. Машковский М. Д., Либерман С. С. Фармакол. и токсикол., 1950, 13, 6, 20.
112. Махсумов М. Н. В кн.: Материалы VIII Всесоюзн. конф. фармакол. (тез. докл.), 1960, 97—98.
113. Мейер Г., Готлиб Р. В кн.: Экспериментальная фармакология как основа лекарственного лечения. Пер. с 9-го нем. изд. под ред. засл. деят. науки проф. А. А. Лихачева, Л., 1950, т. 1, 462.
114. Мельникова Т. А. В кн.: Новые лекарственные средства в эксперименте и клинике. Л., 1958, 15.
115. Мельничук П. В. Исследование электрической активности головного мозга с применением ритмичной световой стимуляции у детей, перенесших закрытую травму черепа. Автореф. дисс., М., 1958.
116. Мешалкин Е. Н. Современный ингаляционный наркоз. М., 1959.
117. Митрофанов А. И. В кн.: Избирательное действие лекарственных веществ на центральную нервную систему. Л., Медгиз, 1958, 66—71.
118. Михайлова Н. В. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 1955, 1/1, 59.
119. Михайлова Н. В. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 1956, 5, 9.
120. Михельсон М. Я. Бюлл. exper. биол. и мед., 1954, 37, 2, 7, 11.
121. Михельсон М. Я. Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Сб. 1 ЛМИ им. И. П. Павлова, Л., 1957, 9—21.
122. Михельсон М. Я., Саватеев Н. В. и пр. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, стр. 25.
123. Михельсон М. Я., Хромов-Борисов Н. В., Яновицкая А. М. и др. Фармакол. и токсикол., 1954, 17, 5, 64.
124. Мордовцев А. И. О центре моторной, в частности, голодной деятельности желудка. Автореф. дисс., М., 1957.
125. Мордовцев А. И. Тр. Сталинабадск. мед. ин-та. Сталинабад, 1959.
126. Мяздрикова А. А. Фармакол. и токсикол., 1947, 10, 3, 3—6.
127. Нарычев А. А. Нов. хир. арх., 1959, 5, 21—27.
128. Нолле Н. Я. Сов. фармация, 1931, 4, стр. 13.
129. Пасков Д. С. Фармакологическая характеристика алкалоида нивалина как антихолинэстеразного средства. Автореф. дисс., Л., 1958.
130. Петровский Г. А. Клиническая фармакология, под ред. проф. П. В. Родионова. Изд. 2, Киев, 1956, 207.
131. Поваляева А. Д. Тез. докл. на конф., посв. теор. обосн. клин. прим. ганглиоблокаторов и курареподобных средств. ЛСГМИ, 1957, 33.
132. Поленов А. Л. Арх. анат., гистол. и эмбриол., 1958, 35, 6, 114.
133. Поскаленко А. Н. Научн. конф., посв. прим. ганглиоблокаторов и курареподобных средств. Тез. докл., Л., 1957, 37.
134. Поскаленко А. Н. Труды ЛСГМИ, т. 37. Новые лекарственные средства в эксперименте и клинике. Л., ЛСГМИ, 1957, 29—35.
135. Поскаленко А. Н. В кн.: Новые лекарственные средства в эксперименте и клинике. Л., ЛСГМИ, 1958, 29—35.
136. Поскаленко А. Н. IX съезд Всесоюзн. об-ва физиол., биохим., фармакол. Москва—Минск, 1959, 2, 191.
137. Поскаленко А. Н. Тез. докл. на VIII Всесоюзн. конф. фармакол., Тбилиси, 1960.
138. Поскаленко А. Н. Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 1960, 4, 14—17.
139. Пратусевич Ю. М. Докл. АН СССР, 1955, 104, 5, 798.
140. Пратусевич Ю. М., Мельничук П. В. Педиатрия, 1960, 6, 77.
141. Робинер И. С. Журн., высш. нервн. деят., 1956, 6, 5, 776.



142. Рожкова Е. И. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных средств. Л., 1957, 34.
143. Русанов А. М. Фармакол. и токсикол., 1949, 12, 4, 40—42.
144. Саватеев Н. В. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, 54, 49.
145. Самойлова З. Т. Фармакол. и токсикол., 1945, 7, 3, 26—30.
146. Саргин К. Д. Биологическая оценка лекарственных веществ. Медгиз, М.—Л., 1938, 225.
147. Седина Н. С. Механизм патологических реакций, Л., 1949, 9—10, 179.
148. Селиванова А. Т. В кн.: Тезисы и рефераты докладов XVIII совещания по проблемам высшей нервной деятельности. Л., в. 1, 1958, 131.
149. Семенов С. Р. О комбинированном действии дикодида и хлоралгидрата. Автореф. дисс., Иркутск, 1939.
150. Силаева Е. М. Пробл. эндокринол. и гормонотерап., 1938, 1, 76.
151. Соколова И. А. Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, 122.
152. Соколов Е. Н., Данилова Н. Н. а) В кн.: Совещ. по вопр. эксп. и клинич. электроретинографии. Тез. докл., Ереван, 1957, стр. 38; б) в кн.: Конф. по вопр. электрофизиол. центр. нервн. сист., тез. докл. М., 1958, стр. 120.
153. Сперанский Г. Н., Пратусевич Ю. М., Корж Н. Н. Докл. АН СССР, 1960, 131, 6, 1472.
154. Савич В. В. Каломель как возбудитель кишечного сока. Сб. научн. тр. в честь проф. Н. А. Нечаева, Л., 1922.
155. Стернин М. О. Вестн. хир. им. Грекова, 1960, 11, 116—123.
156. Тетяева М. Б. Эволюция функции блуждающего нерва в деятельности желудочно-кишечного тракта. АН СССР, М.—Л., 1960.
157. Терновский С. Д., Меняйлов Н. В. В кн.: Симпозиум по применению нейроплегиков в анестезиологии. Тез. докл., М., 1960, 14.
158. Томилина Т. Н. Фармакология дифенилуксусного эфира диэтиламиноэтанол (смазмолитин, дифацил). Автореф. дисс. Л., 1951.
159. Тренделенбург П. Гормоны, т. 1, Медгиз, 1932.
160. Трещинский А. И. Симпозиум по применению нейроплегии в анестезиологии. Тез. докл. 24—26 декабря, М., 1960, 26—28.
161. Трофимов Н. М. Физиол. журн. СССР, 1952, 37, 5.
162. Тульчинская К. З. Витамин С, его образование и накопление в организме. Автореф. дисс., Л., 1940.
163. Улович А. И. Пробл. эндокринол. и гормонотерап., 1959, 5, 32.
164. Усов А. Г. Физиол. журн. СССР, 1952, 38, 5.
165. Хараузов Н. А. Фармакология экспериментальных гиперкинезов центрального происхождения. Автореф. дисс. ИЭМ АМН СССР, 1954.
166. Хараузов Н. А. В кн.: Избирательное действие лекарственных веществ на центральную нервную систему, Л., 1958, 104.
167. Фернин М. С. Хирургия, 1959, 11, 54—60.
168. Шевелева В. С. Физиол. журн., 1958, 9, 882—896.
169. Шемякин И. С. Вестн. хир. им. Грекова, 1958, 4, 101.
170. Широких П. О. Дневник 11 съезда русских естествоиспытателей и врачей, 10, 488, 1901.
171. Шурыгин Д. Я. Пробл. эндокринол. и гормонотерап., 1957, 3, 4.
172. Эскин А. И. В кн.: Современные вопросы эндокринологии, Медгиз, М., 1960, 159.
173. Юдаев Н. А., Панков Ю. А. Пробл. эндокринол. и гормонотерап., 1958, 4, 2, 35.
174. Юдаев Н. А., Афиногенова С. А. Пробл. эндокринол. и гормонотерап. 1960, 6, 1, 19.
- 174а. Милославский Я. Н., Милославская Л. И., Леонова В., Козьмина В. Пробл. эндокринол. и гормонотерап., 1960, 6, 3, 12.
175. Abolou N., Niels A. Scand. Arch. f. Physiol., 1938, 78, 1.



176. Arduini A., Arduini M. G. J. Pharmacol. a. Expt. Therap., 1954, 11/1, 7685.
177. Aron E. Anesth. et analg., 1957, II (2), 399.
178. Artusio I. E. J. Pharmacol. a. Expt. Therap., 1954, 111, 343-8.
179. Bargmann W. Das Zwischenhirn — Hypophysensystem, Berlin, 1954.
180. Batini C., Moruzzi G., Palestini M., Rossi G. F., Zanchetti A. Science, 1958, 182, 30. Arch. ital. Biol., 1958, 97, 1.
181. Berger F. M., Hendley C. D. a. Lynes T. E. Proc. Soc. exptl. biol. a. med., 1956, 92, 3, 563.
182. Biltz H., Heidrich D. 1:3:7:9-Tetramethyldeoxyharnsäure Lieb. Ann., 1922, 426, 280—298.
183. Biltz H., Rackett H. Kaffeidin a. Kaffeidin-carbonsäure. Ber., 1928, 61, 11, 1409—1422.
184. Biltz H., Rackett H. Methyl-Kaffeidin. Ber., 1931, 64, 1970—1972.
185. Binz. Arch. exp. Pathol. u. Pharm., 1876, 5.
186. Bodo, Co Tuia. Bengalia. J. Pharm. a. Exp. Therap., 1936, 57, 115.
187. Same authors. Same Journal., 1937, 61, 48.
188. Bonvallet M., Dell P., Hugelin J. Physiol., Paris, 1954, 46, 262.
189. Du Bouchet. Вестн. хир. им. Грекова, 1957, 5, 3—12.
190. Bovet D., Longo V. G. J. Pharmacol. a. Exper. Therap., 1951, 102, 22.
191. Bovet D., Longo V. G. XX International Physiological Congress. Resumes des Rapports. Bruxelles, 1956, 306.
192. Bowen Ronald A. Anaesthesia, 1960.
193. Bradley P. B., Eikes J. Brain, 1957, 80, 1, 77.
194. Bradley P. B., Hance A. J. EEG clin. Neurophysiol., 1957, 9, 191.
195. Bradley P. B., Key B. J. EEG clin. Neurophysiol., 1958, 10, I, 97.
196. Bradley P. B., Mollica A., Arch. ital. Biol., 1958, 96, 168.
197. Brazier M. A. The part: Mechanisms and consciosness. Symposium, 1954, 163, 93.
198. Bürgi E. Deutsche med. Wochenschr., 1910, 36, 20, 62.
199. Christy N., Wallace E., Jailer J. J. Clin. Endocrinol. a. Metabol., 1956, 18 (8), 1059.
200. Collins W. F., O'Leary J. L. EEG Clin. Neurophysiol., 1954, 6, 619.
201. Cordeau J. P. a. Mancina M. Arch. ital. Biol., 1958, 96, 374; EEG Clin. Neurophysiol., 1959, II, 3, 551.
202. Cover D., Maxwell Little I. a. Jeagley I. Gastroenterology, 1949, 12, 2, 219—224.
203. Daichman, Kornfeld G., Shir M. Am. J. Obstetr. a. Gynecol., 1934, 28, 1.
204. Dell P., Bonvallet M., Hugelin A. EEG Clin. Neurophysiol., 1954, 6, 599.
205. Dreser H. Pflüger's Archiv, 1904, 102, 2—36.
206. Druckerey H. u. Köhler G. Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1936, 183, 106.
207. Eggers G. W. N., Stoeckle H. G. E. Anesthesiology, 1959, 20. 6. I, 817—821.
208. Elliott T. R. J. Physiol., 1912, 44, 374.
209. Endröczy E., Kovacs S., Lissak K. Endocrinol., 1956, 5—6, 271.
210. Euler U. S. Noradrenalin, 1956.
211. Exley K. A., Fleming M. C., Espelien A. D. J. Pharmacol. a. Chemotherapy, 1958, 13, 4, 485.
212. Feldberg W. Pharmacol. Rev., 1954, 85.
213. Fortier C. XX Congress International de Physiologie, Brussels, 1956, 490.
214. Fortier C., Harris J., McDonald J. Physiol., London, 1957, 136, 2, 314.
215. Fränkel S. Die Arzneimittel-syntese. Berlin, 1927.



216. French J. D., Verzenno M., Magoun H. W. Arch. Neurol. a. Psychiatr., 1953, 69, 519.
217. Good T., Elyk R., Heiselt L., Done A. a. Kelley V. Endocrinol., 1956, 58, 5, 651.
218. Guillimin R. Endocrinol., 1955, 56 (3), 248.
219. Guillimin R. Hearn W., Cheek W. a. Housholter D. Endocrinol., 1957, 60, 40.
220. Hagen M. Über diemethylirtes Methyluracil. Lieb. Ann., 1888, 244, 17.
221. Harris G. Neural Control of the Pituitary Gland. London, 1955.
222. Hangen F. F. Anesthesiology, 1955, 46, 490.
223. Herrmann O. Biochem. Z., 1912, 39, 26.
224. Heymans C., Jean J., Boukaert L., Regniers P., Arch. intern. Pharmacodyn. et de Therapie, 1932, 44, 31.
225. Heymans C. Arch. exper. Pathol. a. Pharmacol., 1925, 216, 1/2, 114—140.
226. Hiebel G., Bonvallet M., Dell P. Sem. Hop., Paris, 1954, 30, 37, 2346.
227. Himwich H., Rinaldi F. Arch. intern. Pharmacol., 1957, 110, 119.
228. Holten C. H. a. Larsen V. Acta Pharmacol. et toxicol., 1956, 12, 345—365.
229. Holzbauer M., Vogt M. Brit. J. Pharm. a. Chemotherapy, 1954, 9 (4) 402.
230. Horakova Z. Experientia, 1957, 13, 291.
231. Horakova Z., Votava Z. Physiol. Bohemslov., 1959, 8, 260.
232. Hume D. M. Ciba Found. Coll. End., 1952, 4, 87.
233. Jacobson E., Sonne E. Acta pharmacol. et toxicol., 1956, 12, 310.
234. Jaussen P. Arch. intern. Pharmacodyn., 1953, 96, 2, 209—219.
235. Jones R. J. Am. Chem. Soc., 1956, 1, 159.
236. King E. E. J. Pharmacol. a. Exp. Therap., 1956, 116, 404—417.
237. Knoll J., Knoll B. Arzneimittelforsch., 1958, 8, 330.
238. Knoll J., Knoll B., Idem 1959, 9, 633.
239. Knoll J. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1959, 236, 92.
240. Knoll J. Idem 1960, 238, 114.
241. Kochman M. u. Kunz H. Arch. exp. Pathol. u. Pharm., 1936, 181, 421.
242. Laget P., Gumbert R. EEG clin. Neurophysiol., 1954, 6, 4, 591.
243. Lands A. M. J. Pharmacol. a. exper. Therap., 1951, 102, 4, 219.
244. Leimdorfer A. Arch. intern. pharmacodyn., 1948, 76, 153.
245. Lipf H., Ehrlicher H., Arch. exper. Pathol., Pharmacol., 1951, 212, 5—6, 529—541.
246. Lissak K., Endröczy E. Die Neuroendocrine Steuerung der Adaptationstätigkeit. Budapest, 1960.
247. Livingston W. K., Haugen F. P., Brookhart J. M. Neurology, 1954, 4, 485.
248. Longo V. G., Berger G. P., Bovet D. J. Pharmacol. a. Exper. Therap., 1954, 111, 349.
249. Magni F., Moruzzi G., Rossi G. a. Zanchetti A. Arch. ital. Biol., 1959, 97, 33.
250. Magoun H. W. The Waking Brain. Springfield, 1958.
251. Mannich C. Ber. Deutsch. Chem. Ges., 1922, 35, 365.
252. Mason J. W. J. Clin. Endocrinol., 1956, 16, 7, 914.
253. Marazzi A. G. In the Book: Brain Mechanismus and Drug Action. Springfield, 1957, 45.
254. McCann S., Fruit A. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1957, 96, 3, 566.
255. Minz B. The Role of Humoral Agents in Nervous Activity. Springfield, 1955.
256. Morita S. Arch. exper. Path., 1915, 78, 188.
257. Ohler E. a. Sevy R. Endocrinol., 1956, 59, 3.
258. Pellegrino P., Morris G. a. Trubowitz. Proc. Exper. Biol. a. Med., 1950, 74, 330.



259. Protiva M., Borovicka M., Hach V., Votava Z., Sramkova J. C. S. Farmacie, 1958, 7, 474.
260. Recant L., Hume D., Forsham P., Thorn G. J. Clin. endocrinol., 1950, 10(2), 187.
261. Rinaldi F. a. Himwich H. Arch. Neurol. a. Psychiatr., 1955, 73, 387.
262. Rinaldi F. a. Himwich H. E. Arch. Neur. a. Psychiatr., 1955, 73, 4, 396.
263. Rinaldi F. a. Himwich H. E. Rev. neurol., 1954, 91, 445.
264. Rothballer A. B. EEG clin. Neurophysiol., 1956, 8, 603.
265. Sayers M., Sayers G. a. Woodbury L. Endocrinol., 1948, 42 (5), 379.
266. Schaly A., Saffran M., Zimmermann B., Biochem. J., 1958, 70(1), 97.  
f. ei.,
267. Shouman W. Brit. J. Pharmacol., 1957, 12, 115—118.
268. Silvestrini B. Arch. intern. pharmacodyn., 1958, 116, 1—2, 71.
269. Sion G. Physiol., 1958, 50, 2, 5/4.
270. Sion G. et Brunaud M. J. Physiol., 1958, 50, 2, 507.
271. Sluscher M. Endocrinology, 1958, 63, 4, 412.
272. Sluscher M. a. Roberts S. Endocrinology, 1954, 55, 245.
273. Soulairac A. et Soulairac M. C. R. Biol. Paris, 1956, 156, 1097.
274. Soulairac A. et Soulairac M. Ann. Endocrinol., 1956.
275. Straub W. Dtsch. Med. Wschr., 1911, 38, 1462.
276. Swelic P., Bouman P., De Wied D. Arch. intern. pharmacodyn., 1957, 110, 2—3, 338.
277. Swelic P., Wied D. Experientia, 1958, 14(1), 17.
278. Terzian H. Pass. neurol. veget., 1952, 9, 211.
279. Thorn G. W. J. Clin. Endocrinol., 1953, 13, 614.
280. Traube W. Über eine neue Synthese des Guanines und Xanthins. Ber., 1900, 30, 1371—1386.
281. Votava Z., Metysova J., Horakova Z. CS Farmacie, 1958, 7, 474.
282. Weisz P., Glar E., Kertai P., Weisz K., Vasenzky S. u. Gati. Acta physiol. Acad. Sci. Hungary, 1953, 4, (3—4), 307.
283. White R. P., Boyajy L. D. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1959, 1/2, 2, 479.
284. White R. P., Daigneault E. A. J. Pharmacol. a. Exp., 1959, 125, 4, 339.
285. Widman O. Über das Hydroxytheophillin. Ber., 1896, 28, 1954—1956.
286. Wirkler A. J. Pharmacol. a. exper. Therap., 1950, 99, 4, 2, 435—507.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие (действ. чл. АМН СССР, проф. С. В. Аничков) . . .	3
<b>ЧАСТЬ ПЕРВАЯ</b>	
<b>Центральные холинолитики в эксперименте и клинике</b>	
<i>Глава I. Центральные холинолитики и их применение в психиатрии и клинике внутренних заболеваний</i> . . . . .	5
Холинолитики центрального действия и возможности их клинического применения. — С. В. Аничков и П. П. Денисенко . . . . .	—
О некоторых функциональных изменениях в центральной нервной системе, возникающих под влиянием холинолитических средств. — П. П. Денисенко . . . . .	16
Сравнительная характеристика центрального холинолитического действия амизила и его тиааналога. — А. М. Кац . . . . .	28
Электрофизиологический анализ механизма центрального действия эфиров бензиловой кислоты и производных фенотиазина. — Р. Ю. Ильюченко . . . . .	32
Изменение спектра реактивных потенциалов головного мозга у детей при действии веществ, блокирующих адрено- и холинореактивные системы центральных синапсов мозгового ствола. — Ю. М. Пратуевич и Ф. Ф. Маломуж . . . . .	40
Опыт применения мидифацила (метилдифацила) и метамизила (метилдизаила) в психиатрической практике. — О. М. Туркевич, Е. Н. Куцуруба и М. С. Зеленская . . . . .	47
Материалы к применению препарата метамизила (метилдизаила, ИЭМ-275) в психиатрической клинике. — Ф. И. Случевский . . . . .	56
Опыт применения метамизила (метилдизаила) как седативного средства при инволюционных и сосудистых психозах. — О. М. Туркевич, С. И. Данилюк, М. Л. Шехтман, М. С. Зеленская, Е. И. Липская и Д. И. Клизман . . . . .	60
О лечебном действии спазмолитина (дифацила) при маниакально-депрессивном психозе и шизофрении. — О. М. Туркевич, Е. Н. Куцуруба, О. Т. Писанец, С. Н. Зеленский и Л. С. Ушеренко . . . . .	68
К механизму центрального и периферического действия метамизила и метилдифацила на функции желудочно-кишечного тракта. — М. Н. Махсумов . . . . .	75
Опыт применения метамизила при язвенной болезни. — М. Г. Малкина, А. М. Розовский . . . . .	80
Лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки метилдизаилом и метилдифацилом. — Ц. Г. Масевич и М. Н. Махсумов . . . . .	84



	<b>Глава II. Применение центральных холинолитиков в анестезиологии</b>	87
	Экспериментальные обоснования применения центральных холинолитиков в хирургии. — П. П. Денисенко.	
	Влияние центральных холинолитиков на снотворный эффект барбитала и хлоралгидрата у мышей. — В. Б. Исаченко	94
	Изменения основного обмена и дыхания у людей при включении в премедикацию центральных холинолитиков. — П. П. Денисенко, М. С. Чернин, Я. А. Рудаев	98
	Результаты клинического испытания метамизила (метилдиазила) в анестезиологии. — М. О. Стернин	102
	Некоторые данные о применении центрального холинолитика метамизила (метилдиазила) в анестезиологической практике при операциях на костях и суставах. — А. М. Бакман	105
3	Центральные холинолитики как одно из средств предупреждения отека мозга. — П. П. Денисенко	107
	Применение центрального холинолитика метамизила в анестезиологии. — Э. Д. Костин	116
	Опыт использования метамизила (метилдиазила) в анестезиологической практике. — Е. И. Вольперт, А. И. Селивра	118
	Применение метамизила (метилдиазила) в составе премедикации при интубационном наркозе. — Г. А. Ливанов	123
5	<b>Глава III. Влияние центральных холинолитиков на нейро-эндокринную систему</b>	129
	Влияние центральных холинолитиков на гипофизарно-адреналовую систему. — А. Н. Поскаленко	—
16	Действие центральных холинолитиков на адреналовую секрецию надпочечников. — Е. И. Малыгина	134
28	Влияние гексония, дифацила и пентафена на антидиуретическую функцию нейрогипофиза. — М. А. Игнатьева	139
	Влияние дифацила на тиреотропную функцию гипофиза. — Т. Н. Томилина	142
32	Угнетающее действие центральных холинолитиков на половые рефлексы. — П. П. Денисенко	144

## ЧАСТЬ ВТОРАЯ

### Антифеин и его производные в эксперименте и клинике

47	Антифеины как новая группа центральных нейротропных средств. — С. В. Аничков, Ю. С. Бородкин	149
56	Связь между структурой и действием в ряду моноциклических аналогов кофеина и теofilлина. — С. В. Аничков, Н. В. Хромов-Борисов, Ю. С. Бородкин, Н. Б. Виноградова	151
60	<b>Глава I. Фармакология антифеина и его производных</b>	156
	Влияние антифеина и его производных на условно-рефлекторную деятельность белых мышей и крыс. — Ю. С. Бородкин	—
68	Влияние антифеина на слюнные и ситуационные условные рефлексы собак. — В. Д. Волкова и Н. Н. Кудрявцева	159
75	Влияние антифеина и его производных на биоэлектрическую активность различных образований головного мозга. — Ю. С. Бородкин	165
80	Влияние антифеина и его производных на силу и длительность действия снотворных, наркотических, анальгезирующих средств и некоторых аналептиков. — Ю. С. Бородкин	169
84		227



Влияние алкилпроизводных диамидов имидазолдикарбоновых кислот на адrenокортикотропную функцию гипофиза. — В. Е. Рыженков	175
Влияние некоторых центральных нейротропных средств и производных диамидов имидазолдикарбоновых кислот на моторную деятельность желудка вне пищеварения. — Л. Л. Гречишкин	185
Влияние антифеина и его производных на центры кишечного сокоотделения. — Ю. С. Бородкин	191
Влияние антифеина и его производных на восходящую часть ретикулярной формации и их взаимоотношение с аминазином. — Ю. С. Бородкин	193
Влияние антифеина на дыхательную и сердечно-сосудистую системы — Ю. С. Бородкин, Цинь Бо-и	198
Влияние этилнорантифеина на сердечно-сосудистую систему. — М. А. Игнатьева	201
Глава II. Клиническое применение антифеина и его производных	204
Опыт применения препаратов группы антифеина в анестезиологии. — М. О. Стернин, Г. В. Налушкова и А. Т. Пулатов	—
Применение антифеинов в анестезиологии. — Э. Д. Костин	207
Опыт применения препарата антифеина в психиатрической клинике. — С. С. Мнухин и Ф. И. Случевский	210
Применение антифеинов при психических заболеваниях как седативных средств и средств, потенцирующих действие снотворных при лечении сном. — Л. Ф. Акаловская, О. М. Туркевич, С. Н. Зелинский и Е. Н. Куцуруба	213
Литература	218

Под редакцией  
СЕРГЕЯ ВИКТОРОВИЧА АНИЧКОВА

Фармакология новых седативных средств  
и их клиническое применение

Редактор В. М. ВИНОГРАДОВ

Перепплет художника М. Н. Свинойной

Техн. редактор Г. А. Хараш.

Корректор Б. Ф. Янус

Сдано в набор 9/XI 1961 г. Подписано к печати 3/II 1962 г. Формат бум. 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub> д. л.  
Бум. л. 7,13. Печ. л. 14,25. Уч.-изд. л. 15,91. Заказ 837. Тираж 8000 М31059. ЛН-79.  
Цена 1 руб.

Ленинградское отделение Медгиза. Ленинград, Невский пр., 28.  
Ленинградский Совет народного хозяйства. Управление полиграфической промышленности. Типография № 1 «Печатный Двор» им. А. М. Горького. Ленинград, Гатчинская, 26.

Страница	Строка
151	15 сверху
168	4 сверху
179	Рис. 2,
183	подпись, 8 снизу

Зак. 837. п/р.



### Замеченные опечатки

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать	По чьей вине
151	15 сверху	подавляют биопотенциалы	подавляют медленные биопотенциалы	Автора
168	4 сверху	подавлением	появлением	Корректора
179	Рис. 2, подпись.	70 опытов	7 опытов	"
183	8 снизу	на эндогенный АКТГ.	на АКТГ.	Автора

Зак. 837. п/р. С. В. Аничкова.

Ф. Янус  
90/10 д. л.  
ЛН-79.

промышлен-  
ная, 26.



Влияние алкилпроизводных диамидов имидазолдикарбоновых кислот на адrenокортикотропную функцию гипофиза. — В. Е. Рыженков	175
Влияние некоторых центральных нейротропных средств и производных диамидов имидазолдикарбоновых кислот на моторную деятельность желудка вне пищеварения. — Л. Л. Гречишкин	185
Влияние антифеина и его производных на центры кишечного сокоотделения. — Ю. С. Бородин	191
Влияние антифеина и его производных на восходящую часть ретикулярной формации и их взаимоотношение с аминазином. — Ю. С. Бородин	193
Влияние антифеина на дыхательную и сердечно-сосудистую системы — Ю. С. Бородин, Цинь Бо-и	198
Влияние этилнорантифеина на сердечно-сосудистую систему. — М. А. Игнатьева	201
Глава II. Клиническое применение антифеина и его производных	204
Опыт применения препаратов группы антифеина в анестезиологии. — М. О. Стернин, Г. В. Налушкова и А. Т. Пулатов	—
Применение антифеинов в анестезиологии. — Э. Д. Костин	207
Опыт применения препарата антифеина в психиатрической клинике. — С. С. Мнухин и Ф. И. Случевский	210

П

Л

Редактор В. М. ВИНОГРАДОВ

Переплет художника М. Н. Свиньиной

Техн. редактор Г. А. Хараиш.

Корректор Б. Ф. Янус

Сдано в набор 9/XI 1961 г. Подписано к печати 3/II 1962 г. Формат бум. 60×90<sup>1</sup>/<sub>16</sub> д. л.  
Бум. л. 7,13. Печ. л. 14,25. Уч.-изд. л. 15,91. Заказ 837. Тираж 8000 М31059. ЛН-79.  
Цена 1 руб.

Ленинградское отделение Медгиза. Ленинград, Невский пр., 28.  
Ленинградский Совет народного хозяйства. Управление полиграфической промышленности. Типография № 1 «Печатный Двор» им. А. М. Горького. Ленинград, Гатчинская, 26.



Р. ...	175
... извод-	
... деятель-	
... костде-	185
... ретику-	191
Ю. С. Бо-	
... темы —	193
... стему. —	198
... . . .	201
... ных . . .	204
... тогии. —	—
... . . .	207
... ннике. —	210

Б. Ф. Янус  
60×90<sup>1/16</sup> д. л.  
059. ЛН-79.

8. промышлен-  
Гатчинская, 26.





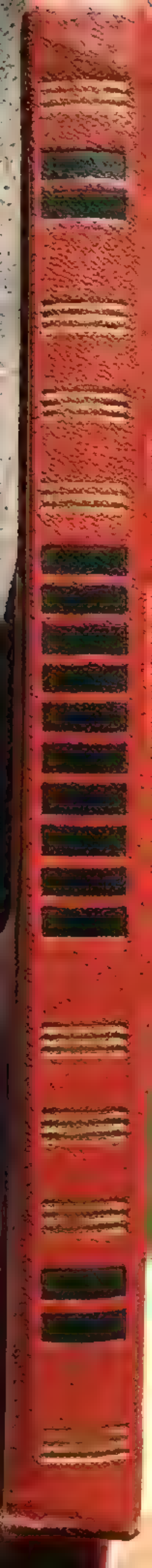








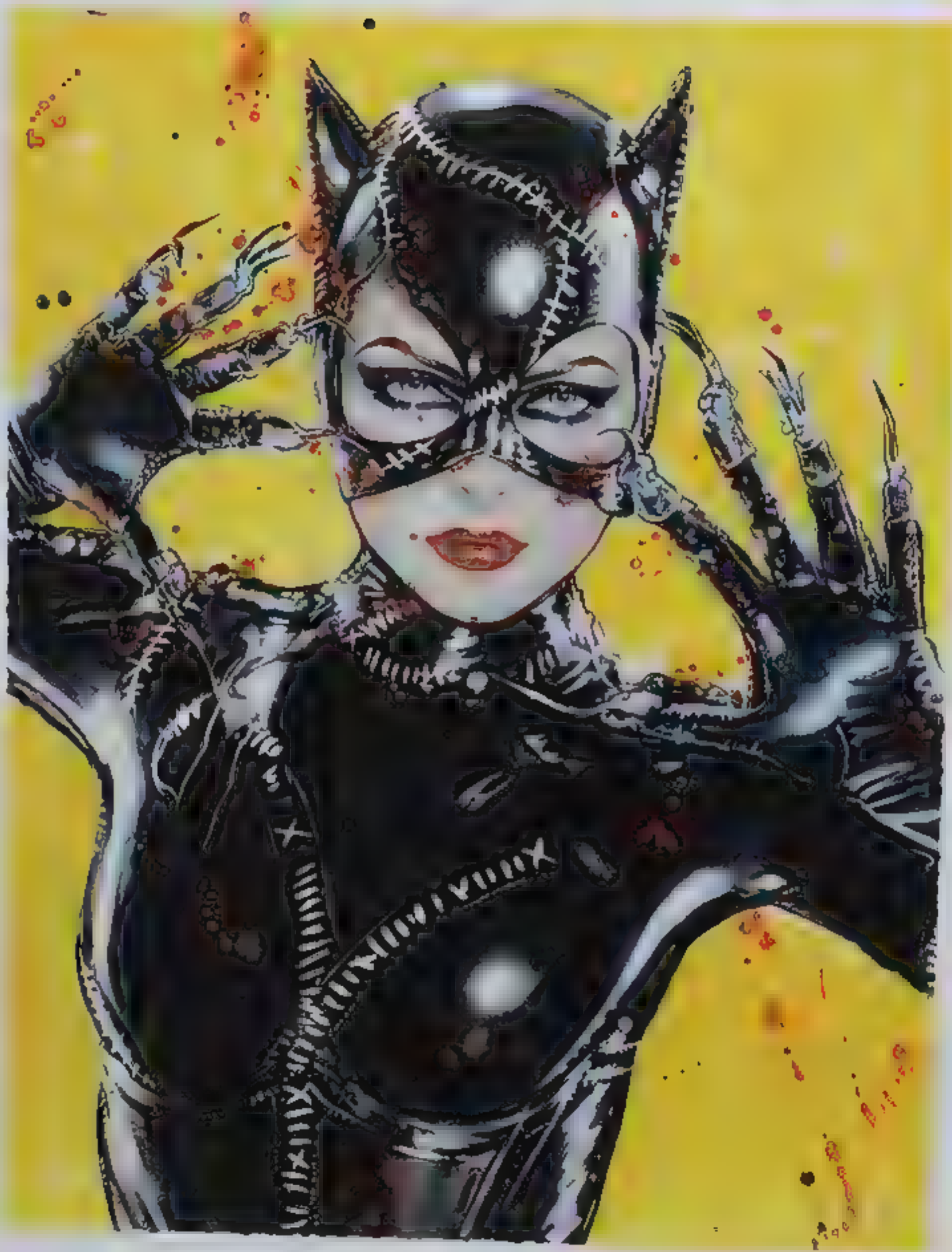
















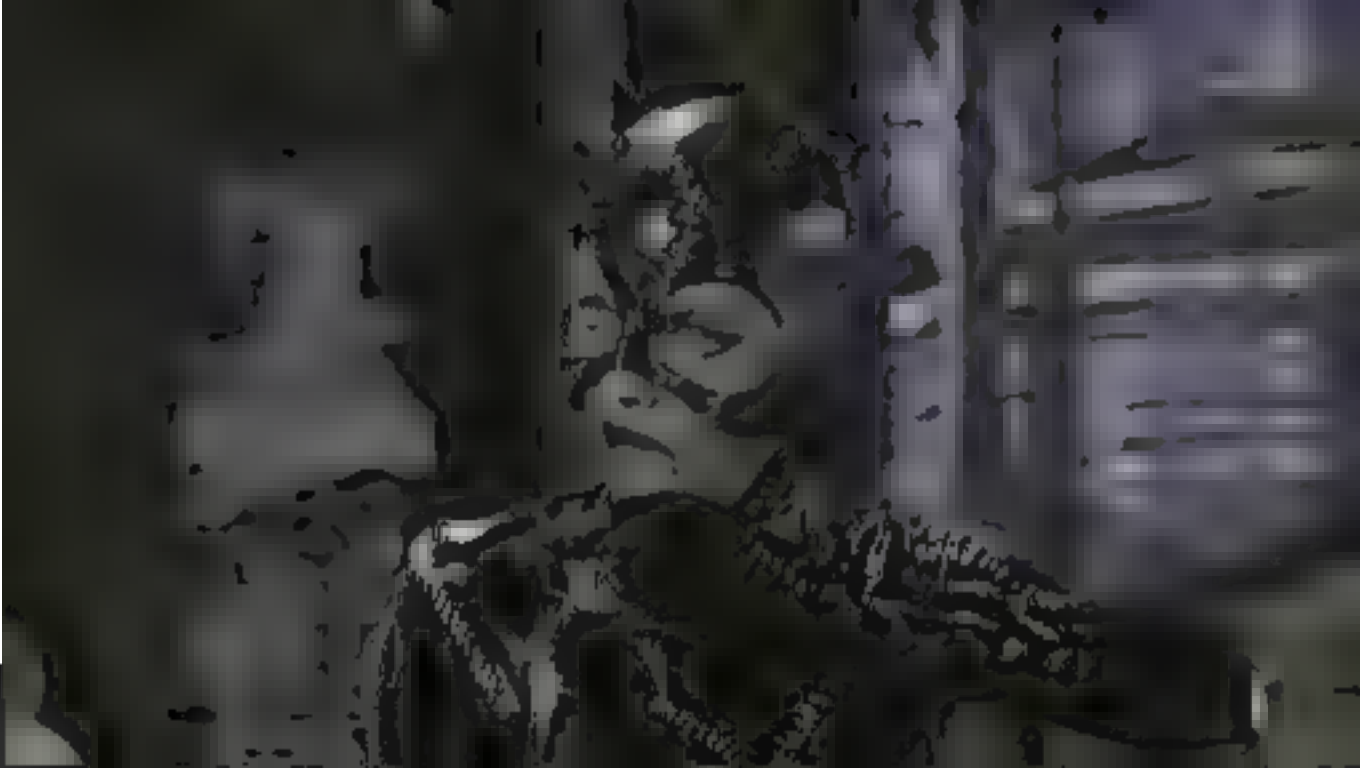
NEW DEAD HEAD

AMC



































**ВСЕГДА  
не верьте  
тому что  
кажется,  
верьте  
ТОЛЬКО  
доказательствам.**



**Чарльз Диккенс. «Большие надежды» 1861 г.**